

MARCELINO OSMAR VIEIRA

**ESTUDO SOBRE O HELICOBACTER PYLORI
EM ADULTOS SUBMETIDOS À ENDOS-
COPIA DIGESTIVA ALTA NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

**DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO CURSO
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA IN-
TERNA DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA
MÉDICA - CCS - UFSC, COMO REQUISITO
PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE.**

**FLORIANÓPOLIS - SC
1993**

MARCELINO OSMAR VIEIRA

**ESTUDO SOBRE O HELICOBACTER PYLORI
EM ADULTOS SUBMETIDOS À ENDOS-
COPIA DIGESTIVA ALTA NO HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO DA UFSC**

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO CURSO
DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA IN-
TERNA DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA
MÉDICA - CCS - UFSC, COMO REQUISITO
PARCIAL PARA A OBTENÇÃO DO GRAU
DE MESTRE.

ORIENTADOR: WALDOMIRO DANTAS

FLORIANÓPOLIS - SC
1993

"O SENHOR É MEU PASTOR, NADA ME FALTARÁ".

Sl. 22.1

Aos meus pais, Carolina e Osmar.

À minha mulher Raquel.

Aos nossos filhos André, Daniel, Rodrigo e Alexandre.

AGRADECIMENTOS

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu orientador, Professor Waldomiro Dantas, pela indicação do tema, pelo substancial apoio na obtenção de literatura atualizada, pela revisão do trabalho e pelo exemplo de conduta profissional que sempre representou para seus alunos e colegas.
- ◆ Aos amigos Odilson Borini, Otávio Galvão Filho, José Manoel de Medeiros e Antônio Carlos Ferreira da Cunha, Professores de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica, pela realização, com a competência habitual, de todas as endoscopias digestivas e biópsias gástricas da pesquisa. Também aos servidores Antônio Vicente da Silva e Ana Lúcia Silva pela ajuda significativa como auxiliares do setor de endoscopia.
- ◆ À cara Professora Irene Vieira Souza pela coordenação de todo o segmento da pesquisa relacionada ao Serviço de Anatomia-Patológica. Ressalto sua organização e profissionalismo na condução dos trabalhos.
- ◆ Ao Laboratório de Análises Clínicas do HU: Bioquímico Moisés Isidro Coelho, Professor José Tadeu Pinheiro, Bioquímica Clea Selva de Córdova, Luiz Alves de Souza e demais servidores. Foi gratificante contar com a competência e boa vontade que sempre demonstraram.
- ◆ Ao amigo e Professor Alberto Chterpensque pela oportuna ajuda.
- ◆ Ao caro Professor Antônio Carlos Scaramello pela paciente realização da documentação fotográfica da pesquisa.

- ♦ **Ao Professor Leopoldo Frederico Saldanha pela ajuda em relação ao "Abstract".**
- ♦ **À Professora Maria de Lourdes de Souza pelo auxílio na montagem do projeto e ao Professor e amigo Lúcio José Botelho pelas orientações em relação à análise estatística dos resultados.**
- ♦ **À secretária do Mestrado em Medicina Interna servidora Tânia Tavares, aos colegas de Curso e também aos colegas professores do Departamento de Clínica Médica pelo apoio em diferentes momentos.**
- ♦ **Ao amigo e Professor Marcelo Modesto pela colaboração em relação aos slides.**
- ♦ **Às servidoras da Biblioteca - HU pela colaboração na revisão bibliográfica.**

RESUMO

RESUMO

H.PYLORI

RESUMO

Para estudar as características da infecção pelo *Helicobacter pylori* no nosso meio foram examinados 96 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário da UFSC em Florianópolis. Em todos os pacientes foram realizadas oito biópsias gástricas, sendo 4 para exame histopatológico, 2 para bacterioscopia e cultura e 2 para teste da urease, além de coleta de sangue para a realização de teste imunológico (IgG anti - *Helicobacter pylori*).

Como método diagnóstico de referência ("Gold-Standard") utilizou-se a presença do *Helicobacter pylori* no exame histopatológico, na mucosa do antro e/ou no corpo gástrico, utilizando-se as colorações Hematoxilina - Eosina e Giemsa.

A idade média da amostra dos pacientes estudados foi de 44,6 anos ($\pm 18,1$), sendo 56 (58,3%) do sexo masculino. A prevalência encontrada foi de 78,1% (75/96). À presença do *Helicobacter pylori* associou-se a de gastrite em 90,6% dos casos (68/75 $p = 0,000007$). Dezesete pacientes tiveram doença ulcerosa péptica diagnosticada, sendo que 16 deles

(94,1%) também tinham *Helicobacter pylori* presente no exame histopatológico. O teste imunológico mostrou sensibilidade de 93,0%, especificidade de 52,3%, valor preditivo positivo de 87,5%, valor preditivo negativo de 68,7% e acurácia de 84,3%. A bacterioscopia pelo Gram mostrou sensibilidade de 48,0%, especificidade de 95,2%, valor preditivo positivo de 97,2%, valor preditivo negativo de 33,8% e acurácia de 58,3%. O teste da urease mostrou sensibilidade de 84,0%, especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%, valor preditivo negativo de 63,6% e acurácia de 87,5%. O uso de antibiótico provavelmente influenciou o resultado de alguns testes imunológicos. A distribuição segmentar da bactéria na mucosa gástrica, assim como o uso de bloqueadores H₂, provavelmente influenciaram alguns resultados de testes da urease. Não houve crescimento da bactéria nas culturas. A infecção foi proporcionalmente mais prevalente nas faixas etárias mais avançadas e não se detectou preferência estatisticamente significativa por sexo.

SUMÁRIO

	RESUMO	VIII
1.	INTRODUÇÃO	22
2.	OBJETIVO GERAL	28
3.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS	30
4.	REVISÃO DA LITERATURA	32
	I. HISTÓRICO	33
	II. A BACTÉRIA	36
	II.1. GÊNERO HELICOBACTER	36
	II.2. MORFOLOGIA	37
	II.3. TIPOS	38
	II.4. HABITAT	38
	II.5. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS	39
	II.6. FATORES DE COLONIZAÇÃO E MECANISMOS PATOGÊNICOS	41
	III. A BACTÉRIA E A GASTRITE	49
	IV. A BACTÉRIA, A GASTRITE E A ÚLCERA GÁSTRICA	52

V - A BACTÉRIA, A GASTRITE E O CÂNCER GÁSTRICO	56
VI - A BACTÉRIA, A GASTRITE E A ÚLCERA DUODENAL	63
VII - A BACTÉRIA, A GASTRITE E A DISPEPSIA FUNCIONAL	69
VIII - A BACTÉRIA E OUTRAS DOENÇAS	71
IX - MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	71
IX.1 - DIRETOS	71
IX.2 - INDIRETOS	78
X - TRATAMENTO	86
XI - CONSIDERAÇÕES FINAIS	94
5. MATERIAL E MÉTODOS	96
6. RESULTADOS	106
7. DISCUSSÃO	125
8. CONCLUSÕES	148
ABSTRACT	164
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	167

TABELAS

TABELA I - Associação entre o diagnóstico endoscópico e histopatológico de gastrite

118

TABELA II - Associação entre a presença do *Helicobacter pylori* e o achado de gastrite ao exame histopatológico

118

TABELA III - Associação entre o achado do *Helicobacter pylori* à histopatologia e o diagnóstico de doença ulcerosa péptica à endoscopia

119

TABELA IV - Associação entre o diagnóstico de *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e o teste imunológico

120

TABELA V - Associação entre o diagnóstico de *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e a bacterioscopia pelo Gram

121

TABELA VI - Associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e o teste da urease

122

TABELA VII - Associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e o sexo

124

GRÁFICOS

GRÁFICO I - Distribuição dos pacientes conforme a idade	107
GRÁFICO II - Distribuição dos pacientes conforme o sexo	108
GRÁFICO III - Distribuição dos pacientes conforme sua procedência	109
GRÁFICO IV - Distribuição dos pacientes segundo a principal indicação para exame endoscópico	110
GRÁFICO V - Distribuição dos pacientes conforme o uso de anti-ácido	111
GRÁFICO VI - Distribuição dos pacientes segundo o uso de antibiótico	111
GRÁFICO VII - Distribuição dos pacientes conforme o uso de anti-inflamatório não esteróide	112
GRÁFICO VIII - Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de gastrite à endoscopia	113
GRÁFICO IX - Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de doença ulcerosa péptica	113
GRÁFICO X - Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de gastrite à histopatologia	114
GRÁFICO XI - Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico de <i>Helicobacter pylori</i> à histopatologia	115
GRÁFICO XII - Distribuição dos pacientes conforme o teste imunológico	116

GRÁFICO XIII - Distribuição dos pacientes segundo a bacterioscopia pelo Gram

116

GRÁFICO XIV - Distribuição dos pacientes segundo o teste da urease

117

GRÁFICO XV - Distribuição dos pacientes *Helicobacter pylori* positivos e negativos à histopatologia e as respectivas idades

123

ANEXOS

ANEXO I - Parecer da Comissão de Ética do HU - UFSC	152
ANEXO II - Formulário padrão de coleta dos dados	153
ANEXO III - Formulário padrão da anatomia patológica	155
ANEXO IV - Banco de dados (Estrutura)	156
ANEXO V - Relação dos diagnósticos endoscópicos dos 96 pacientes	157
ANEXO VI - Documentação fotográfica	158

1. INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

A gastrite e a úlcera péptica sempre infringiram consideráveis e seculares sofrimentos a boa parcela da humanidade. A primeira, mais pela imprecisão conceitual freqüentemente geradora de iatrogenia. A segunda pela freqüência da sintomatologia dolorosa que determina, assim como pela suas conhecidas complicações, eventualmente fatais.

Desde que o termo gastrite foi usado pela primeira vez em 1728 (Oliveira, Lima, Nogueira, 1993), várias classificações clínicas, histopatológicas e endoscópicas se sucederam, todas tentando explicar o que realmente tal diagnóstico significaria. Embora muitos fatores tivessem ficado ao longo do tempo bem estabelecidos como causas de gastrite (ex: uso de anti-inflamatórios não esteróides, álcool, radiação, sífilis, distúrbio imunológico, etc.), muitos casos ficavam sem um diagnóstico preciso, embora estigmatizante e iatrogênico.

O diagnóstico de úlcera péptica, doença que acomete 8 a 12% da população dos E.U.A. (Castro & Coelho, 1993a), por outro lado, equivalia a uma sentença condenatória perpétua em função do antigo aforismo largamente aceito no meio médico: "*Uma vez ulceroso, sempre ulceroso*". Também porque "*sem*

ácido não há úlcera", este diagnóstico implicava no cumprimento de prescrições dietéticas mais ou menos esdrúxulas, no uso de anti-ácidos convencionais ou de bloqueadores de receptores H₂ em esquemas de ataque e manutenção, a realização de algumas endoscopias digestivas e, talvez, até de laparotomia. O diagnóstico de úlcera, portanto, gerava ansiedade no paciente, compaixão nos familiares e amigos, e insegurança no médico.

Esta era a realidade até 10 anos atrás.

Exatamente em junho de 1983, J. Robin Warren e Barry Marshall, respectivamente patologista e gastroenterologista australianos, em carta enviada ao periódico *The Lancet*, descreveram uma bactéria de 0,5µm x 2,5µm, flagelada, de formato encurvado, tanto em exame histopatológico de biópsias gástricas, como em cultura em meio para *Campylobacter*, sugerindo que a mesma poderia ter relação de causalidade com a gastrite antral.

Em junho de 1984, os mesmos pesquisadores publicaram também no *The Lancet* trabalho que incluiu a análise de 100 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta com duas biópsias antrais, uma para cultura e outra para histopatologia. Encontraram a bactéria em 58 pacientes, ao exame histopatológico e em 11 deles também em cultura. Sugeriram o nome de "*Campylobacter pyloridis*" ou "*pyloric campylobacter*", e enfatizaram fortemente seu possível papel como agente etiológico da gastrite crônica antral e provavelmente também da úlcera péptica (Marshall & Warren, 1984). Na realidade, mesmo antes deste segundo trabalho de Marshall e Warren ser publicado, também em carta

ao editor do The Lancet, McNulty & Watson (1984), pesquisadores em Worcester (Inglaterra), confirmaram os achados iniciais dos pesquisadores australianos. No mesmo ano, também Langenberg et al (1984) em Amsterdam e Burnett et al (1984) em Glasgow, em estudos similares, reproduziram os achados em relação à bactéria e sua possível relação com a gastrite e a úlcera péptica.

Estava aberta uma nova era na gastroenterologia. Então o estômago não era inóspito! Uma bactéria tinha conseguido condições necessárias para habitá-lo e eventualmente lesá-lo. Surgia a fascinante hipótese da possível etiologia infecciosa para as gastroduodenopatias.

A dimensão destes achados iniciais ganhou proporções universais, sendo que também outros serviços de gastroenterologia espalhados pelo mundo passaram a identificar a bactéria na mucosa gástrica e também relacioná-la fortemente com a gastrite e a úlcera péptica¹.

Caracterizada a alta frequência e a ubiquidade da bactéria, logo se passou a questionar seu real papel como agente causal de gastroduodenopatias. Não seria apenas mais uma casualidade? Por que alguns indivíduos com a bactéria não tinham gastrite ao exame histopatológico e muitos com gastrite não tinham úlcera?

H.PYLORI

¹Vcf REVISÃO DA LITERATURA ítem "A BACTÉRIA E A GASTRITE", p. 49

Historicamente já havia sido negligenciado o achado de bactéria na mucosa gástrica². Marshall não estava disposto a deixar relegado ao esquecimento sua descoberta. Assim, publicou trabalho em que procurou verificar o preenchimento dos 4 postulados enunciados por Koch, um século atrás, que basicamente buscavam estabelecer uma relação de causalidade agente infeccioso↔doença (Marshall et al,1985a). Ele mesmo, após verificar por endoscopia com biópsias que não era portador nem da bactéria, nem de gastrite, ingeriu uma cultura de *Campylobacter pyloridis*, desenvolveu sintomas dispépticos e gastrite aguda histológica com bactéria espiralada nos fragmentos de mucosa gástrica obtidos por nova endoscopia. Esta experiência, que mais tarde seria repetida por outro pesquisador (Morris & Nicholson, 1987) de forma mais detalhada, não resolveu integralmente o problema da causalidade. Apesar da verdadeira explosão mundial de publicações confirmando e fazendo especulações sobre estes achados, esta questão central ficou em aberto por alguns anos (Rabeneck & Ransohoff, 1990). A verificação inequívoca de que a erradicação da bactéria melhorava e mesmo fazia desaparecer as alterações histológicas de gastrite³, assim como o acúmulo progressivo de evidências que esta erradicação implicava na diminuição expressiva na recidiva da doença ulcerosa péptica⁴, mantiveram muito vivo o interesse dos pesquisadores no assunto. Começou a se vislumbrar com consistência a possibilidade de alterar a história natural da úlcera péptica, dentro da perspectiva "*uma vez ulceroso... nem sempre ulceroso*".

H.PYLORI

²Ver REVISÃO DA LITERATURA ítem "HISTÓRICO", p. 33

³Ver REVISÃO DA LITERATURA ítem "A BACTÉRIA E A GASTRITE", p. 49

⁴Ver REVISÃO DA LITERATURA ítem "A BACTÉRIA, A GASTRITE E A ÚLCERA DUODENAL", p. 63

Visando consolidar os conhecimentos a respeito da causalidade bactéria ⇔ úlcera (duodenal), Mégraud & Lamouliatte (1992) fizeram interessante análise baseados nos 6 critérios de causalidade propostos por Hill (1965) concluindo que *"a associação entre a infecção pelo Helicobacter pylori e a úlcera duodenal é forte e consistente. Existe relação temporal e plausibilidade biológica, e a erradicação tem um efeito excepcional. A coerência com o que é conhecido a respeito da evolução da doença no que se refere ao sexo e distribuição temporal está presente. Contudo, como em muitas doenças infecciosas, o agente infeccioso sozinho não é suficiente para provocar a doença. Fatores ambientais e provavelmente genéticos são também importantes"*. É o que atualmente se aceita.

Não bastasse a relevância desses conhecimentos, sabedores de que gastrite crônica atrófica se constituía em lesão pré-cancerosa, e que a infecção pelo *Helicobacter pylori* também induzia ao desenvolvimento de gastrite atrófica (Blaser, 1992), logo se começou a especular a respeito do possível papel da bactéria no câncer gástrico. Vários estudos, então, passaram a mostrar consistência na associação⁵, de forma progressiva, até a publicação do "Eurogast Study"(Forman, 1993), que considerou os achados epidemiológicos consistentes ao ponto de afirmarem que o risco de câncer gástrico é 6 vezes maior em populações com 100% de infecção pelo *Helicobacter pylori* comparado com populações que não tem infecção.

H.PYLORI

⁵Ver REVISÃO DA LITERATURA ítem "A BACTÉRIA, A GASTRITE E O CÂNCER GÁSTRICO", p. 56

Na América Latina tem havido interessantes estudos sobre o tema no Peru (Ramirez-Ramos, 1993) e na Venezuela (Piñero & Poleo, 1993). No Brasil, importantes estudos tem sido realizados em Belo Horizonte (Coelho et al, 1987/Castro & Coelho, 1993b), além de outras eventuais publicações (Pontes, 1987/Ferrari Jr. et al, 1989). No nosso estado nenhuma pesquisa sistematizada ainda foi realizada. Exatamente para conhecer as características da infecção pelo *Helicobacter pylori* no nosso meio, no que se refere à idade, sexo, prevalência, métodos diagnósticos mais adequados e sua relação com as gastroduodenopatias endoscópica e histologicamente diagnosticadas é que esta pesquisa foi estruturada. Especial atenção foi dado ao método diagnóstico imunológico, muito pouco utilizado no Brasil, mas de grande importância, não só pelo fato de não depender da realização de exame endoscópico, mas também porque abre perspectivas para amplos estudos epidemiológicos no nosso meio, assim como também de acompanhamento terapêutico (Kosunen et al, 1992).

2. OBJETIVO GERAL

OBJETIVO GERAL

Estudar as características da infecção pelo *Helicobacter pylori* em uma amostra de pacientes submetidos à Endoscopia Digestiva Alta no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário - UFSC de Florianópolis.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

01. Diagnosticar a infecção através de métodos dependentes da endoscopia com biópsias (teste da urease, bacterioscopia, cultura e histopatológico) e de método não dependente da mesma (teste imunológico por ELISA).

02. Estabelecer a sensibilidade, especificidade e valor-preditivo de cada um dos testes, utilizando o exame histopatológico como "Gold-Standard" (padrão-ouro).

03. Correlacionar a presença do *Helicobacter pylori* com as entidades nosológicas digestivas diagnosticadas pela endoscopia e/ou exame histopatológico.

04. Determinar a prevalência da infecção na amostra, bem como sua distribuição por idade e sexo.

4. REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO DA LITERATURA

I - HISTÓRICO:

A história da bactéria hoje denominada *Helicobacter pylori* é longa e se iniciou no século passado. Procuraremos detalhá-la nos seus aspectos mais relevantes, até porque demonstra com muita propriedade como se progride em ciência, como as "verdades científicas" são transitórias e como muitas vezes o conhecimento central fica perdido num emaranhado de informações contraditórias.

- ◆ 1893: Bizzozero (1893) em estudo sobre a anatomia das glândulas mucosas gastrointestinais de vertebrados, publicou o achado de espiroquetas em secreções de mucosas gástricas de 6 cães examinados.
- ◆ 1896: Salomon, apud Palmer (1954), relatou a presença de espiroquetas na mucosa gástrica de cães, gatos e ratos. Em 1906, Krienitz apud Freedberg & Barron (1940), relatou a presença de espiroquetas em estômagos de pacientes com câncer gástrico ulcerado.
- ◆ 1924: Luck e Seth, apud Dooley (1993a), descreveram a atividade da urease na mucosa gástrica.

- ◆ 1938: Doenges, apud Freedberg & Barron (1940), relatou que espiroquetas poderiam ser encontradas em 43% de biópsias gástricas de estômagos humanos examinados à autópsia.

- ◆ 1940: Freedberg & Barron, em Boston, publicaram ilustrativa pesquisa na qual demonstraram a presença de espiroquetas em 13 pacientes, de um total de 35, que foram submetidos à ressecção parcial do estômago por carcinoma (19 casos), úlcera duodenal (14 casos) e úlcera gástrica (2 casos). Concluíram que as espiroquetas eram freqüentemente encontradas em estômagos cujas mucosas se apresentavam doentes por ulcerações malignas e benignas, e que a impregnação pela prata era um bom método diagnóstico, inclusive ilustrando o trabalho com 3 fotomicrografias com as "espiroquetas" muito bem evidenciadas. No final do artigo, no item "DISCUSSÃO", Dr Frank D. Gorham assim se manifestou: *"Cada vez mais existe a tendência para separar as possíveis causas das úlceras pépticas agudas cíclicas das causas determinantes das úlceras pépticas crônicas que se recusam a cicatrizar com os esquemas usuais. Neste último grupo, eu tenho usado há 10 anos bismuto intra-muscular com resultados encorajadores... Acredito que pesquisas adicionais deveriam ser feitas para determinar a presença de um microrganismo que, ao crescer em meio contendo ácido clorídrico, seja possível fator de cronicidade, se não um fator etiológico na úlcera péptica"*.

- ◆ 1950: Fitzgerald e Murphy apud Marshall (1988), estudaram a urease em estômago de humanos ressecados por úlcera péptica. Inferiram que esta enzima protegia a mucosa gástrica do ácido, por tamponar os íons hidrogênio com amônia, tendo inclusive tratado seus pacientes ulcerosos com amônia.

- ◆ 1954: Palmer, em Washington, baseado nos estudos anteriores, desenvolveu estudo no qual obteve 1180 amostras de mucosa gástrica de 1000 pacientes por técnica de tubagem e não encontrou espiroquetas em nenhuma das espécimes analisadas, concluindo que "*espiroquetas não são parte de quadros histológicos de mucosa gástrica de indivíduos saudáveis ou mesmo de doentes antes do óbito*".

- ◆ 1955: Kornberg & Davies, apud Dooley (1993a), concluíram que a urease que detectaram era produzida principalmente no corpo gástrico e era de origem bacteriana.

- ◆ 1959: Liebre & Lefevre, apud Marshall (1988), notaram o desaparecimento da urease gástrica após a administração de tetraciclina.

- ◆ 1975: Steer & Colin-Jones (1975), usando microscopia eletrônica, demonstraram a presença de bactéria sob a lâmina de muco do estômago em pacientes com doença ulcerosa, mas não em indivíduos normais. Ao tentar cultivar a bactéria, nas culturas cresceu *Pseudomonas aeruginosa*.

- ◆ 1981: Warren dá a Marshall o nome de 25 pacientes nos quais tinha encontrado bactérias em biópsias gástricas, mas este não conseguiu estabelecer nenhum quadro clínico característico nos mesmos. Iniciaram, então, estudo em 100 pacientes. No 31^o, conseguiram cultivar a bactéria, em condições para cultivo de *Campylobacter*, por sorte, uma vez que as placas que estavam sendo desprezadas no 3^o dia, por causa de um feriado na Páscoa, ficaram na incubadora por mais 2 dias (Marshall, 1988).

- ◆ 1983: Warren e Marshall publicaram em The Lancet os achados iniciais.

- ◆ 1984: Os mesmos autores publicaram os achados da pesquisa nos 100 pacientes, sugerem o nome da bactéria de *Campylobacter pyloridis* ou "*pyloric campylobacter*" e relacionam-na à gastrite antral e à úlcera péptica. Neste mesmo ano, Langenberg et al, confirmam os achados de Warren e Marshall e chamam atenção para a grande produção de urease pela bactéria cultivada.

- ◆ 1987: O nome é mudado para *Campylobacter pylori*.

- ◆ 1989: Após verificarem numerosas diferenças estruturais e funcionais entre a bactéria descoberta e o gênero *Campylobacter*, taxionomistas criaram um novo gênero, passando o *Campylobacter pylori* chamar-se *Helicobacter pylori* (Editorial The Lancet, 1989).

II - A BACTÉRIA:

II.1 - GÊNERO "*Helicobacter*":

Criado em 1989, inicialmente duas espécies foram incluídas nesse novo gênero: *Helicobacter pylori*, o patógeno gástrico humano, e o *Helicobacter mustelae*, encontrado no estômago do furão. Outros patógenos do gênero atualmente incluem:

- ◆ *Helicobacter heilmani* ("*Gastrospirillum hominis*"), identificado em 0,3% dos pacientes submetidos à gastroduodenoscopia, inclusive podendo determinar gastrite (Queiroz & Mendes, 1993), já tendo sido descrito em associação com o *Helicobacter pylori* em paciente com úlcera péptica gástrica (Queiroz et al, 1990).

- ◆ *Helicobacter felis*, encontrado no estômago de gatos, muito raramente pode infectar o homem. Quando o faz, pode determinar intensa gastrite (Lee & O'Rourke, 1993).

- ◆ *Helicobacter nemestrinae*, cultivado na mucosa gástrica da macaca nemestrina (Lee & O'Rourke, 1993).

- ◆ *Helicobacter muridarum*, isolado da mucosa do estômago, íleo e ceco de camundongos (Queiroz & Mendes, 1993).

- ◆ Outros: *Helicobacter acinonyx*, *Helicobacter jennelliae* e *Helicobacter cinaedi* (Lee & O'Rourke, 1993).

II.2 - MORFOLOGIA :

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa, encurvada ou espiralada, de superfície lisa e extremidades arredondadas, medindo de 2,5 a 3 μm de comprimento por 0,5 a 1 μm de diâmetro, possuindo de 1 a 6 flagelos polares, os quais possuem bainha de revestimento (Buck, 1990).

A cultura prolongada dá origem a formas cocóides, que provavelmente são importantes na sobrevivência do organismo em condições desfavoráveis (Goodwin & Worsley, 1993).

II.3 - TIPOS :

Várias cepas de *Helicobacter pylori* tem sido obtidas (Goodwin & Worsley, 1993), tendo inclusive estudos de DNA - DNA hibridização mostrado que possivelmente as variações genômicas das mesmas podem ser responsáveis pela codificação de diferentes fatores de virulência, capazes de determinar tipos diferentes de lesões no hospedeiro (Yoshimura, Evans, Graham, 1993).

II.4 - HABITAT :

O *Helicobacter pylori* utiliza de forma absolutamente surpreendente a mucosa gástrica humana banhada por ácido como nicho ecológico ideal, ao ponto de colonizar aproximadamente 50% da população mundial (Newell, 1991). No estômago, pode localizar-se no fundo e no corpo, mas é principalmente no antro onde é encontrado em maior densidade (Bayerdörffer et al, 1992). Ao longo da mucosa gástrica, a bactéria pode se distribuir focal, segmentar ou difusamente (Warren & Marshall, 1983), localizando-se no interior ou sob a camada de muco que recobre o epitélio da superfície ou das foveolas, em íntimo contato com a membrana luminal da célula epitelial gástrica,

na proximidade ou nas junções intercelulares (Queiroz & Mendes, 1993). No duodeno, o *Helicobacter pylori* coloniza áreas de metaplasia gástrica (Marshall et al, 1985), fator de grande importância para sua patogênese na úlcera péptica duodenal⁶. Sua presença também já foi detectada em mucosa esofágica normal (Coelho et al, 1989), em mucosa gástrica ectópica no esôfago (Talley et al, 1988) e em divertículo de Meckel (Cothi, Newbold, O'Connor, 1989). Thomas et al (1992), mencionam o encontro de *Helicobacter pylori* em placa dentária, a detecção pela Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) de DNA bacteriano nas fezes, e o que é mais importante, relata que conseguiu cultivar o microrganismo nas fezes de 9 crianças africanas, habitantes de região de alta prevalência da infecção.

II.5 - ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS :

- ◆ MODO DE TRANSMISSÃO: o mecanismo de transmissão do *Helicobacter pylori* está perfeitamente claro em situações como a ingestão voluntária da bactéria por pesquisadores (Marshall, 1985/ Morris & Nicholson, 1987). Há também nítidas evidências da transmissão via "endoscópio"contaminado no passado (Ramsey et al, 1979). Mais recentemente Mégraud (1993a) cita estudos confirmando estes achados, mencionando que os endoscopistas correm grande risco de se infectarem, fato também constatado por Goh & Ong (1993) na Malásia. Vários estudos, no entanto, demonstram claramente que a transmissão dá-se principalmente de pessoa para pessoa, por via fecal-oral (Berkowicz & Lee, 1987/ Thomas et al, 1992), possivelmente através da contaminação da água (Klein et al, 1991). No

H.PYLORI

⁶Vcr REVISÃO DA LITERATURA ítem "A BACTÉRIA, A GASTRITE E A ÚLCERA DUODENAL", p. 63

Chile, a ingestão de vegetais crus, irrigados durante o cultivo com água contaminada, provavelmente representa uma importante fonte de transmissão (Hopkins et al, 1993). O encontro do *Helicobacter pylori* viável em placa dentária levantou a possibilidade da transmissão também ocorrer por via oral-oral (Mégraud, 1993).

- ◆ **PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA:** inicialmente os estudos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* foram realizados em pacientes submetidos à endoscopia por sintomas relacionados ao aparelho digestivo proximal. Assim, Jones, Lessels, Eldridge (1984), em pacientes com estas características, encontraram taxa de prevalência de 62% em Manchester. Coelho et al (1987) em Minas Gerais, 78%. Coelho et al (1989) em Londres, 52% , Ferrari Jr. et al (1989) em São Paulo, 77%, Morris et al (1989) na Nova Zelândia, 46%, Ramirez-Ramos (1993) no Peru, 84%. Em estudo inverso, ou seja, em pacientes sem sintomas digestivos, Dooley (1989) em Los Angeles encontrou taxa de prevalência de 32%. Posteriormente, com avanço nas pesquisas e conseqüente desenvolvimento de testes diagnósticos não dependentes da endoscopia, imunológico por ELISA principalmente, iniciaram-se diversos estudos populacionais que permitiram uma avaliação mais precisa da epidemiologia do *Helicobacter pylori* (Mégraud, 1993b). Desta maneira, descobriu-se ser esta a infecção bacteriana crônica mais comum do homem, sendo que em determinadas regiões da África a prevalência é praticamente 100% em adultos (Holcombe et al, 1992). Notou-se também que nos países sub-desenvolvidos a infecção é adquirida muito precocemente (Thomas et al, 1991/ Sack e Gyr, 1993), em função dos baixos níveis sócio-econômico-sanitários, em estreita correlação com as vias principais de transmissão da bactéria (fecal-oral/oral-oral). Em Gâmbia, por exemplo, quase 90% das crianças estão infectadas com 5 anos de idade (Thomas et al, 1991). Ao contrário, nos países desenvolvidos a

infecção tem uma prevalência em torno de 25 - 50% nos adultos assintomáticos e a infecção dá-se mais tardiamente (Parsonnet et al, 1992). Nestes países, também corroborando a hipótese da transmissão fecal-oral/oral-oral, as taxas de prevalência mais elevadas se dão intra-domiciliarmente ou entre indivíduos institucionalizados (Sack & Gyr, 1993). Estes conhecimentos em relação ao momento do contato com a bactéria estão cada vez mais sendo valorizados na medida em que a precocidade estaria possivelmente relacionada com o desenvolvimento do câncer gástrico, enquanto o contato mais tardio poderia estar relacionado ao desenvolvimento de úlcera péptica (Graham & Go, 1993). Outro aspecto importante a ressaltar é que as curvas de prevalência retiradas de estudos transversais das populações nestes últimos anos, em diferentes países, na realidade refletem o nível de infecção em cada grupo etário na sua juventude, visto que a infecção é muito prolongada. Isto se chama fenômeno de grupo, e mostra que a idade, tida por muito tempo como fator importante nas taxas de prevalência, na realidade não o é (Mégraud, 1993a). Suportando esta assertiva, estudos como o de Van Zanten et al (1992), no Canadá, e Parsonnet (1992), nos Estados Unidos, mostram que as taxas de conversão de soro positivo para soro negativo, ou vice-versa, situam-se abaixo de 1% ao longo de muitos anos.

II.6 - FATORES DE COLONIZAÇÃO E MECANISMOS PATOGENICOS:

Qualquer infecção bacteriana pode ser considerada como bem sucedida se o organismo pode colonizar o hospedeiro, seja transitoriamente ou por longo prazo, e multiplicar-se suficientemente ao

ponto de poder transmitir-se a um novo hospedeiro susceptível. Nestes termos, o *Helicobacter pylori* representa um microrganismo extraordinariamente bem sucedido, colonizando o estômago de provavelmente 50% da população mundial (Newell, 1991).

O resultado mais comum da infecção crônica pelo *Helicobacter pylori* é uma gastrite assintomática. Por que só alguns pacientes desenvolvem úlcera e outros poucos câncer gástrico permanece como uma questão central não totalmente resolvida, até porque faltam conhecimentos mais precisos sobre o processo inflamatório que a bactéria determina (Graham e Go, 1993).

Mas, se os mecanismos patogênicos que levam ao desenvolvimento de gastrite, úlcera péptica ou carcinoma gástrico são imprecisamente entendidos, o processo deve ser discutido na perspectiva de alteração do equilíbrio entre fatores agressivos e a habilidade da mucosa gastroduodenal proteger-se dos mesmos (Vaira et al, 1992).

O sucesso do *Helicobacter pylori* como patógeno depende de fatores de colonização e de mecanismos patogênicos. Os fatores de colonização são o formato espiralado e a motilidade, as enzimas e proteínas de adaptação e a capacidade de aderência às células da mucosa e ao muco gástrico. Os mecanismos patogênicos são aqueles que desintegram a barreira mucosa gástrica, incluindo toxinas e mediadores da inflamação, ou que contribuem para a atividade clorídrico-péptica do estômago (Dunn, 1993).

H.PYLORI

Segundo Graham & Go (1993), os passos para a infecção pelo *Helicobacter pylori* compreendem:

- ◆ Ingestão da bactéria.
- ◆ movimento para dentro e através da camada de muco.
- ◆ fixação na mucosa.
- ◆ multiplicação bacteriana.
- ◆ invasão (em geral entre mucócitos) e lesão tissular.
- ◆ internalização.
- ◆ tentativa de erradicação pelo hospedeiro:
 - resposta neutrofilica.
 - resposta celular inflamatória crônica.
 - resposta imuno humoral.
- ◆ controle da infecção.
- ◆ modulação da resposta imune segundo modelo de doença crônica.

A urease compreende 6% do total de proteínas sintetizadas pelo *Helicobacter pylori*, o que representa um significativo investimento energético motivado pela sua ação essencial na colonização (Newell, 1991). Sua ação fundamental parece ser a de, ao hidrolisar a uréia em amônia e água, manter um pH próximo da neutralidade em torno do seu micro-ambiente (Dunn, 1993).

O formato espiralado e a motilidade conferida pelos flagelos são considerados essenciais para os rápidos movimentos da bactéria através do muco em busca de um micro-ambiente mais adequado, que normalmente significa uma íntima proximidade com a superfície endotelial, proximidade esta que lhe garante maior facilidade para atender seus requerimentos nutricionais (Newell, 1991).

O *Helicobacter pylori* fixa-se na face apical das células epiteliais, principalmente nas junções intercelulares. Esta aderência é específica para o epitélio gástrico e a bactéria não é encontrada fixando-se em outro tipo de célula (Vaira et al, 1992). Este processo, que envolve moléculas complexas da bactéria ("adesinas") e da célula epitelial ("receptores"), na microscopia eletrônica é observada como uma justaposição das membranas celulares bacterianas e mucosas, o que forma "pedestais de adesão" semelhantes aos observados na *Escherichia coli* enterotoxigênica (Dunn, 1993). É importante registrar a alta taxa de aderência do *Helicobacter pylori* a células da linhagem do carcinoma gástrico (KATO III) em estudos experimentais quantificados por citometria de fluxo (Dunn, Altmann, Campbell, 1991).

Está descrita a produção de toxina vacuolizante pelo *Helicobacter pylori*, bem como a produção de anticorpos neutralizantes por parte do organismo humano infectado (Vaira et al, 1992). Esta citotoxina vacuolizante pode ser um importante fator de virulência no homem naturalmente infectado, tendo-se inclusive descrito que sua atividade seria mais potente em indivíduos com doença ulcerosa péptica do que naqueles apenas com gastrite (Dunn, 1993). Dentro desta perspectiva, recentemente foi estabelecida uma associação direta entre a expressão de uma proteína de 120 kDa em cepas de *Helicobacter pylori* e o potencial citotóxico dos mesmos (Crabtree et al, 1992). A

atividade da urease, descrita como fator importante para a colonização do *Helicobacter pylori*, ao gerar amônia, produto reconhecidamente tóxico para diversas células, também é considerada como fator agressivo capaz de promover dano tissular gástrico (Blaser, 1992). Corroborando esta visão, Takahashi et al apud Vaira et al (1992) demonstraram uma correlação significativa entre o número de *Helicobacter pylori*, a severidade da gastrite e os níveis de amônia no suco gástrico em 150 biópsias gástricas estudadas.

Outras enzimas como mucinase, lipase e fosfolipase A₂ são também citadas como produtos bacterianos potencialmente tóxicos, capazes de promover lesão epitelial com conseqüente desencadeamento de processo inflamatório (Dunn, 1993).

A atividade da gastrite associada ao *Helicobacter pylori* é caracterizada pela marcada acumulação de polimorfonucleares neutrófilos na mucosa gástrica, que representa o mecanismo padrão inespecífico da resposta imune em caso de infecção (Hatz et al, 1992). Segundo estes pesquisadores, o recrutamento neutrofílico envolve dois mecanismos principais:

- ◆ secreção de fatores quimiotáticos pelo tecido gástrico lesado, tais como: leucotrieno 4, interleucina 8, C 5a e fator ativador plaquetário.
- ◆ efeito quimiotático das proteínas exibidas pelo próprio *Helicobacter pylori*, incluindo o fator ativador plaquetário.

Os neutrófilos podem penetrar no epitélio gástrico para fagocitar o *Helicobacter pylori* sobre a superfície luminal das células. Isto, no entanto, é um evento infreqüente, o que pode representar a falta de anticorpos opsonizantes ou a expressão de proteínas com atividade hidrofóbica pela bactéria (Newell, 1991). Ressalte-se que a hidrofobicidade da mucosa gástrica, caracterizada pela propriedade da mesma em repelir soluções aquosas, inclusive ácido (Spychal et al, 1990), mostrou-se efetivamente reduzida em portadores de doença ulcerosa péptica e *Helicobacter pylori* em pesquisa recente (Goggin et al, 1992). Além dos neutrófilos, os eosinófilos são também parte integrante do infiltrado inflamatório da mucosa gástrica infectada pelo *Helicobacter pylori*, sendo provavelmente responsáveis pela liberação de proteínas que podem aumentar o dano da mucosa (McGovern et al, 1991).

A esta fase de resposta imune inespecífica neutrofilica, segue-se uma resposta imune específica, caracterizada por um infiltrado mononuclear na lâmina própria da mucosa gástrica, aspecto característico desta infecção, proporcional ao grau da mesma (Hatz et al, 1992). Nesta fase ocorre uma resposta imune local e sistêmica. A nível sistêmico há a produção significativa de anticorpos da classe IgM, IgA e IgG contra diferentes epitopos da bactéria (Perez-Perez et al, 1988). Localmente há uma marcada produção de IgA, que mesmo assim se mostra incapaz de erradicar a infecção (Hatz et al, 1992). Aceti et al (1991) mostraram que o *Helicobacter pylori* induz também uma resposta imune na direção da produção de IgE específica, que ao se ligar com os mastócitos na mucosa gástrica, levam à degranulação dos mesmos com conseqüente liberação de histamina, substância que pode ser importante na evolução do processo inflamatório na ulcerogênese. Nesta

perspectiva, Queiroz et al (1991a) demonstraram que crianças colonizadas pelo *Helicobacter pylori* tinham menor concentração de histamina na mucosa gástrica, principalmente se portadoras de úlcera péptica. Em adultos, Queiroz et al (1991b) também encontraram achados semelhantes, exceto por níveis (baixos) de histamina tanto em ulcerosos como em não ulcerosos infectados. Com base nesses achados e entendendo

que a histamina é substância fundamental na modulação da secreção gástrica, que a gastrite pelo *Helicobacter pylori* ao apresentar edema, vaso-dilatação e infiltrado celular inflamatório, comporta-se como uma "resposta mediada pela histamina", Bechi et al (1993) buscaram recentemente de forma experimental em ratos comprovar o estudo de Queiroz et al em humanos, tendo efetivamente conseguido.

Paralelamente à anticorpo-gênese local e sistêmica, na mucosa gástrica a resposta celular imune ao *Helicobacter pylori* implica na secreção de linfocinas, principalmente a interleucina-1 β , interleucina-6 e fator de necrose tumoral- α , cujo real significado patogênico não está bem determinado (Hatz et al, 1992).

Negrini et al (1991), sugeriram fortemente a presença de autoanticorpos com capacidade de reagir com a mucosa gástrica no cenário da patogênese da infecção pelo *Helicobacter pylori*. Esta hipótese ganhou mais força com a identificação de "proteínas do choque térmico" na superfície da bactéria, moléculas essas com estrutura homóloga aos constituintes celulares humanos, o que poderia induzir à reação imunológica cruzada (Vaira et al, 1992). Nesta mesma perspectiva de lesão por mecanismo autoimune, demonstrou-se que áreas de mucosa gástrica com infecção pelo

Helicobacter

H.PYLORI

pylori têm uma forte expressão de HLA-DR aberrante sobre as células epiteliais que estão na proximidade do infiltrado mononuclear (Wee, Teh, Kang, 1992), potencialmente capaz de induzir anticorpopogênese.

Finalmente, dentre os mecanismos patogênicos envolvidos na infecção pelo *Helicobacter pylori*, merece destaque o papel da gastrina, pepsina e produção do ácido clorídrico pelo estômago. A gastrina é um peptídeo secretado pelas células G do antro, que estimula as células parietais a secretarem ácido e, em menor grau, as células principais a secretarem pepsina, sendo no mínimo tão importante como a estimulação vagal no controle da secreção gástrica (Dunn, 1993). Diversos estudos buscaram estabelecer os distúrbios que explicassem o excesso de secreção de gastrina relacionado com a infecção pelo *Helicobacter pylori* (Brady III et al, 1988/ Graham et al, 1991a/ Moss et al, 1992). Mais recentemente Graham & Go (1993) sumarizam da seguinte maneira o controverso assunto: *"A gastrite pelo Helicobacter pylori está associada com uma diminuição do número de células D e G no antro, ainda que a proporção células G/D não pareça estar alterada. A secreção exagerada de gastrina associada à infecção pelo Helicobacter pylori não é decorrente da urease ou de outro produto bacteriano, porém parece ser secundária à produção de citocinas. A rápida reversão da exagerada secreção de gastrina associada à terapia antimicrobiana é também muito consistente com a interação de mediadores químicos com as células G, e não em consequência da alteração do número das mesmas"*.

Além da hipergastrinemia, um nível elevado de pepsinogênio I também tem sido associado à infecção pelo *Helicobacter pylori*, sendo que uma maior atividade péptica poderia estar associada à degradação do muco e conseqüentemente determinar maior potencial ulcerogênico (Vaira et al, 1992). Esta hiperpepsinogenemia também reverte com a erradicação da bactéria (Dooley, 1993a).

Em relação à secreção ácida, há controvérsias. Levi et al (1989) demonstraram que pacientes com úlcera colonizados pelo *Helicobacter pylori* têm maior produção de ácido quando comparados com pacientes nos quais a bactéria não foi detectada. Wagner et al (1989), no entanto, não conseguiram demonstrar qualquer relação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e a produção de ácido. A depleção de histamina, importante mediador para a produção de ácido, na mucosa gástrica infectada pelo *Helicobacter pylori*, como já foi analisado, pode representar na realidade uma secreção ácida cronicamente elevada (Dunn, 1993).

III - A BACTÉRIA E A GASTRITE:

"A microbiologia gástrica tem sido tristemente negligenciada. Metade dos pacientes encaminhados à gastroscopia e biópsia apresentam colonização bacteriana dos seus estômagos, marcadamente relacionadas com alterações histológicas. Durante os últimos três anos tenho observado pequenos bacilos encurvados em 135 biópsias gástricas. A bactéria estava muito próxima à superfície endotelial, dentro ou entre as foveolas gástricas. A distribuição era contínua, segmentar, ou focal... Classifiquei as biópsias como "sem inflamação", "gastrite crônica"(infiltrado mononuclear) e "gastrite crônica ativa" (infiltrado polimorfonuclear)... Quando não havia inflamação a bactéria era rara... O bacilo

H.PYLORI

encurvado e as alterações histológicas associadas podem estar presentes em qualquer parte do estômago, porém são vistos mais intensamente no antro gástrico..." (Warren & Marshall, 1983).

"... A patogenicidade desta bactéria permanece não provada, porém sua associação com infiltrado polimorfonuclear no antro gástrico humano é altamente suspeita. Se esta bactéria está verdadeiramente associada com gastrite antral, como descrito por Warren, ela pode tomar parte também nas outras doenças gástricas pobremente entendidas associadas à gastrite, quais sejam, úlcera péptica e câncer gástrico (Warren & Marshall, 1983).

Seguiram-se a estas brilhantes e históricas colocações, pesquisas em diferentes partes do mundo confirmando amplamente estes achados iniciais (McNulty & Watson, 1984/ Rollason, Stone, Rhodes, 1984/ Langenberg et al, 1984/ Phillips et al, 1984/ Price et al, 1985/ Lambert et al, 1985/ Gilman et al, 1986), sendo que atualmente se aceita que o *Helicobacter pylori* determinando gastrite antral está presente em virtualmente 100% dos casos de úlcera duodenal e 70 a 80% dos casos de úlcera gástrica, além de ser considerado o fator etiológico de 60% dos casos de câncer gástrico (Dooley, 1993b).

Outras questões relevantes em relação à gastrite pelo *Helicobacter pylori* são a seguir listadas:

- ◆ Duas experiências de desenvolvimento de gastrite aguda pela ingestão de concentrado da bactéria por dois pesquisadores, sendo que em um deles houve evolução para a cronicidade (Marshall et al, 1985a/ Morris & Nicholson, 1987/ Morris et al, 1991).

- ◆ Nas experiências acima, bem como em várias outras pesquisas (Rauws et al, 1988/ Buck, 1990/ Doglioni et al, 1993), demonstrou-se uma nítida relação entre a erradicação da bactéria e o desaparecimento progressivo, ao longo de meses, das alterações histológicas da gastrite observadas à microscopia.

- ◆ Caso persista a bactéria, a gastrite (superficial) por ela induzida, com ou sem reação neutrofilica, pode persistir por anos e portanto parece representar um longo equilíbrio entre a inabilidade do hospedeiro de remover o estímulo nóxico e a habilidade do mesmo em conter a progressão do dano (Blaser, 1992).

- ◆ A expressão mais pronunciada da gastrite pelo *Helicobacter pylori* no antro em relação ao corpo é atribuída a maior reatividade imunológica da mucosa antral em relação aos antígenos da bactéria (Bayerdörffer, 1992). Mais recentemente também se demonstrou que a região cárdica é uma importante área de infecção pelo *Helicobacter pylori* e responde ao mesmo de forma muito semelhante ao antro (Genta & Graham, 1993).

- ◆ A resposta inflamatória ao *Helicobacter pylori* em criança difere da do adulto, na medida em que mostra evidências, histológica e endoscópica, de hiperplasia linfonodular, em especial no antro, sendo que os agregados linfóides na lâmina própria geralmente contêm centros germinativos ativados (Robert & Weinstein, 1993).

- ♦ De particular importância é a evolução eventual da gastrite pelo *Helicobacter pylori* para a condição de atrofia gástrica, fator reconhecidamente de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Esta evolução poderia ser consequência de uma inadequada modulação da resposta imune, levando a uma contínua destruição da estrutura e função do epitélio glandular, dificultando inclusive a sobrevivência da própria bactéria (Blaser, 1992).
- ♦ Wyatt et al (1992), ao analisarem amplamente as características da gastrite em indivíduos acima de 70 anos, demonstraram significativa diminuição da presença do *Helicobacter pylori* como fator causal, o que pode ser atribuída, segundo os pesquisadores, à atrofia mucosa e à presença de metaplasia intestinal, que sabidamente dificultam a colonização pelo *Helicobacter pylori*.

IV - A BACTÉRIA, A GASTRITE E A ÚLCERA GÁSTRICA:

Segundo afirmou Whitehead apud Goodwin, Armstrong, Marshall (1986), "*úlcera e gastrite estão invariavelmente presentes no mesmo estômago*". Está determinado também que, assim como em pacientes com úlcera duodenal, gastrite crônica está freqüentemente presente em pacientes com úlcera gástrica e que esta gastrite é mais extensa do que aquela vista nos pacientes com úlcera duodenal, freqüentemente envolvendo a mucosa secretora de ácido em grau variável (Dooley & Cohen, 1988).

Com os conhecimentos a respeito do *Helicobacter pylori*, chegou-se a conclusão de que a bactéria desempenhava um importante papel na patogênese da típica doença ulcerosa gástrica crônica, através da sua participação como agente etiológico da gastrite subjacente (Graham, 1989).

O fato do *Helicobacter pylori* não apresentar uma associação tão nítida com a úlcera gástrica como em relação à úlcera duodenal (77% versus 100% no trabalho original de Warren e Marshall), inicialmente se levantou suspeitas da possível causalidade. O'Connor et al (1986a/1986b) buscaram explicar estes achados, sugerindo que as úlceras gástricas *Helicobacter pylori* negativas seriam devidas ao refluxo duodeno-gástrico. No entanto, Rauws et al (1988), mostraram que excluindo cuidadosamente outras causas conhecidas de úlcera gástrica, como o uso de anti-inflamatório não esteróide (AINE), a prevalência do *Helicobacter pylori* nos pacientes com esta condição aproximava-se de 100%.

Desta forma, atualmente se aceita que a úlcera gástrica está fortemente relacionada com a presença de gastrite, a qual pode ser causada pela infecção pelo *Helicobacter pylori*, AINE ou refluxo duodeno-gástrico (Moss et al, 1992), sendo os dois primeiros indiscutivelmente os mais importantes (Soll, 1990). Mais especificamente hoje podemos claramente afirmar que o *Helicobacter pylori* é a causa mais comum de úlcera péptica e responde pela maioria dos casos. AINEs constituem a segunda causa mais comum e são responsáveis pela maioria das úlceras não causadas pela infecção bacteriana (Graham, 1993).

Os principais mecanismos patogênicos do *Helicobacter pylori* capazes de levar à gastrite em muitos indivíduos, ou à úlcera em pouco deles, já foram descritos. Especificamente em

relação à úlcera gástrica, Chan et al (1991) descreveram com detalhes as características histológicas na coloração pela Hematoxilina - Eosina do dano epitelial induzido pelo *Helicobacter pylori*, ao analisar biópsias das bordas de lesões ulcerosas gástrica, que são:

- a] Perda da porção mucosa apical de células epiteliais, que freqüentemente apresentam picnose nuclear e vacuolização citoplasmática;
- b] perda de uma célula epitelial resultando em defeito microscópico;
- c] perda da porção mucosa apical de um grupo de células epiteliais, resultando em "cratera" epitelial;
- d] degeneração e perda de uma cadeia de células epiteliais resultando em erosões micro ou macroscópicas;
- e] tufo celular quase sempre flanqueado por alterações descritas em "a]" e "b]". Os tufos são compostos por três a cinco células colunares altas com núcleos alongados.

Os mesmos autores afirmam que, nas úlceras gástricas *Helicobacter pylori* negativas, estas alterações são inexistentes ou muito discretas.

Em relação à ação ulcerogênica dos AINEs a mesma é atribuída fundamentalmente à inibição da produção sistêmica das prostaglandinas (Soll, 1990).

Recentemente Schubert et al (1993) publicaram extensa pesquisa estruturada no sentido de estabelecer a influência do *Helicobacter pylori*, uso de AINE, fumo, álcool, idade, sexo, grupo etário e indicação para endoscopia na frequência de úlceras gástricas e duodenais em pacientes submetidos à endoscopia alta, concluindo que:

- ◆ *Helicobacter pylori* estava associado ao aumento de risco para úlcera gástrica e úlcera duodenal.
- ◆ O uso de aspirina aumentava o risco para úlcera gástrica em pacientes de todas as idades.
- ◆ O uso de AINE aumentava o risco para úlcera gástrica em pacientes acima de 55 anos.
- ◆ Álcool e fumo não mostraram estar associados ao aumento de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica.

Buscando estabelecer uma possível somação de efeitos ulcerogênicos, Laine, Marin-Sorensen, Weinstein (1991) observaram, ao estudar pacientes com úlcera gástrica, que aqueles *Helicobacter pylori* positivos tinham graus semelhantes de inflamação na mucosa gástrica, usassem ou não AINE, e que os usuários de AINE *Helicobacter pylori* negativos tinham infiltrado inflamatório consideravelmente menor do que os usuários de AINE *Helicobacter pylori* positivos. Assim, a gastrite histológica nos pacientes que consomem AINE parece ter relação com a presença subjacente de *Helicobacter pylori* e não com o consumo de AINE (Laine, 1993).

H.PYLORI

Nesta mesma linha, Gubbins et al (1992) não encontraram qualquer relação entre a *Helicobacter pylori* positividade e a intolerância aos AINE em pacientes com artrite reumatóide.

Também Mizokami et al (1993), ao estudarem injúria gastroduodenal associada ao uso de AINE e *Helicobacter pylori* em pacientes com artrite reumatóide, concluíram que a infecção pelo *Helicobacter pylori* não está relacionada à úlcera gástrica determinada por AINE.

Finalmente, na relação *Helicobacter pylori* ↔ úlcera gástrica, dois estudos importantes merecem ser citados:

- ♦ A gastrite pelo *Helicobacter pylori* precede o desenvolvimento da úlcera (Sipponen et al, 1990).

- ♦ Graham et al (1992) demonstraram em estudo muito bem planejado que a erradicação do *Helicobacter pylori* diminuía acentuadamente a frequência de recidiva das úlceras pépticas, tanto duodenal, como gástrica, além de desconsiderar o fumo como fator de recidiva.

V-A BACTÉRIA, A GASTRITE E O CÂNCER GÁSTRICO:

Embora o câncer gástrico venha diminuindo gradativamente a sua incidência nos Estados Unidos, em termos mundiais esta neoplasia só perde para o câncer de pulmão como causa de óbito (Parsonnet, 1993).

Considera-se que existam dois tipos de carcinoma gástrico epidemiologicamente distintos (Nogueira, 1993):

- ◆ Carcinoma tipo intestinal, mais freqüente em populações chamadas de alto risco (ex.: Japão, Peru, Colômbia, etc.), relacionado com a presença de gastrite crônica com atrofia, metaplasia e displasia epitelial; e
- ◆ Carcinoma tipo difuso, mais comum em populações ditas de menor risco (ex.: Estados Unidos), acomete indivíduos mais jovens e aparentemente não guarda relação estreita com a presença de gastrite crônica atrófica.

De maneira geral, o câncer gástrico é uma doença da pobreza, afligindo pessoas indistintamente nos países sub-desenvolvidos ou aquelas pertencentes às classes sócio-econômicas mais baixas no mundo desenvolvido (Parsonnet, 1993).

Em 1990, Forman et al publicaram extenso trabalho realizado com o objetivo de estudar a associação geográfica entre a prevalência de anticorpo IgG anti-*Helicobacter pylori* e a mortalidade por câncer gástrico em 46 populações de áreas rurais da China concluindo que apesar de não restar dúvidas de que vários agentes, especialmente dietéticos, estarem envolvidos na etiologia do câncer gástrico, o envolvimento do *Helicobacter pylori* ajuda a explicar certos aspectos epidemiológicos desta neoplasia, principalmente sua forte associação inversa com o nível sócio-econômico populacional.

Também Forman et al (1991), na Inglaterra, em estudo tipo caso-controle, concluíram

H.PYLORI

que a infecção pelo *Helicobacter pylori* realmente poderia ser uma importante causa de carcinoma gástrico, estimando sua participação entre 35% a 55% de todos os casos.

Nomura et al (1991) mostraram que os níveis de anticorpos anti-*Helicobacter pylori* poderiam estar relacionados com o risco para o desenvolvimento de carcinoma gástrico (quanto mais altos, maior o risco) e que também o tempo em que a infecção era adquirida se constituía num fator importante para a carcinogênese. Parsonnet et al (1991) concluíram que a infecção pelo *Helicobacter pylori* é diretamente responsável por 60% dos carcinomas gástricos e, por extensão, que este é o percentual dos carcinomas gástricos que teoricamente poderiam ser prevenidos.

Sipponen et al (1992) ao analisarem a prevalência da gastrite pelo *Helicobacter pylori* em paciente com câncer gástrico, concluíram que havia associação em 75% dos pacientes, tanto nos casos de carcinoma tipo intestinal, como no carcinoma tipo difuso, em iguais proporções.

Estudo epidemiológico recentemente publicado envolvendo 17 populações de 13 países estabeleceu que o risco para o desenvolvimento de câncer gástrico aumenta 6 vezes em populações com 100% de infecção pelo *Helicobacter pylori*, comparada com populações sem infecção (Forman, 1993).

Recavarren-Arce et al (1991), em estudos realizados no Peru, onde a incidência de câncer gástrico é muito elevada, propuseram a seguinte seqüência para explicar a relação da infecção pelo *Helicobacter pylori* e câncer gástrico:

H.PYLORI

- ◆ Infecção precoce pelo *Helicobacter pylori*, principalmente em grupos populacionais de baixo nível sócio-econômico;
- ◆ lesão destrutiva na superfície mucinosa epitelial, provavelmente possibilitando que outros fatores luminiais causem dano adicional na mucosa;
- ◆ desenvolvimento de gastrite crônica ativa superficial;
- ◆ progressão para gastrite crônica atrófica, mesmo em pacientes jovens;
- ◆ gastrite crônica atrófica torna-se severa e extensa com o desenvolvimento de hipocloridria;
- ◆ hipocloridria favorece hiperproliferação bacteriana com surgimento de nitritos e compostos n-nitrosos na luz gástrica;
- ◆ compostos n-nitrosos, em função de suas propriedades mutagênico-carcinogênicas provavelmente induzem lesões gástricas pré-malignas como metaplasia intestinal e displasia da mucosa gástrica;
- ◆ terapêutica com bismuto aparentemente reverte a displasia associada ao *Helicobacter pylori*.

Scott et al (1990) relataram que num grupo familiar, dois irmãos abaixo de 40 anos de idade tiveram câncer gástrico, um terceiro teve displasia gástrica requerendo antrectomia, e um quarto, aos 36 anos, tinha extensa atrofia gástrica e metaplasia intestinal. Oito pessoas do grupo familiar, com idades entre 10 e 26 anos, foram examinadas, sendo que três tinham metaplasia intestinal em antro e cinco tinham gastrite pelo *Helicobacter pylori*. Note-se que metaplasia intestinal é encontrada em somente 2% a 4% em pacientes abaixo de 30 anos (Goodwin & Carrick, 1991).

Segundo Parsonnet (1993), pode-se defender os seguintes mecanismos potenciais de carcinogênese gástrica pelo *Helicobacter pylori* :

- ◆ Produtos do metabolismo transformam diretamente a mucosa;
- ◆ da mesma forma que a carcinogênese por vírus, o DNA do *Helicobacter pylori* é incorporado às células do hospedeiro, causando transformação; ou
- ◆ o *Helicobacter pylori* provoca uma resposta inflamatória que, por si só, é tóxica para o genoma celular das células da mucosa gástrica.

Na perspectiva deste último item, Jankowski (1991) chama a atenção para a possível participação do aumento da concentração de fator de crescimento epidérmico na mucosa gástrica inflamada pelo *Helicobacter pylori* na carcinogênese gástrica. Também Fischbach et al (1993), em estudo por citometria de fluxo, demonstraram que a infecção pelo *Helicobacter pylori* efetivamente

está associada com um aumento da proliferação celular, fator que pode predispor a dano genético que poderia representar uma possível base para explicar a transformação maligna.

Assim, não esquecendo o fato de que o carcinoma gástrico desenvolve-se em somente uma pequena proporção de indivíduos infectados pelo *Helicobacter pylori*, e desde que alguns carcinomas gástricos ocorrem em indivíduos que não são infectados, e que portanto a infecção pelo *Helicobacter pylori* não é nem suficiente e nem obrigatoriamente necessária para a carcinogênese gástrica (Correa, 1991), os dados atuais suportam o conceito de que o *Helicobacter pylori* responde por 60% dos casos de carcinoma gástrico. O substrato básico seria a gastrite adquirida precocemente, entidade que serviria de solo fértil para a ação de outros fatores como o uso excessivo de sal, ingestão de nitratos e baixos níveis de vitaminas C e D no estômago, em função da ingestão de dietas pobres em vegetais e frutas (Dooley, 1993b).

A relação do *Helicobacter pylori* com neoplasia não termina com o exposto.

Sabe-se que na criança a hiperplasia linfonodular da mucosa gástrica apresenta uma associação muito forte com a infecção pelo *Helicobacter pylori* (Hatz et al, 1992), e postula-se que esta exagerada resposta linfoplasmocelular representa uma resposta imune contra o *Helicobacter pylori*, característica da idade. Em 1991, Wotherspoon et al publicaram artigo no qual relatam os seguintes aspectos:

- ◆ Ainda que o tecido linfóide esteja ausente na mucosa gástrica normal, linfomas primários surgem no estômago;
- ◆ é conhecido que a infecção pelo *Helicobacter pylori* induz ao desenvolvimento de tecido gástrico linfóide (o autor relata que encontrou folículos linfóides mucoso em 125 de 450 pacientes com gastrite pelo *Helicobacter pylori*, sendo que em 8 deles infiltrado epitelial por B-linfócitos foram visualizados);
- ◆ ao examinar 110 casos de linfoma gástrico tipo "MALT" (proveniente de infiltrado linfóide mucoso por B-linfócitos), encontraram infecção pelo *Helicobacter pylori* em 101 deles (92%);
- ◆ concluíram que a infecção pelo *Helicobacter pylori* induz o substrato a partir do qual se desenvolvem os linfomas gástricos primários tipo B (MALT linfomas).

Mais recentemente, Wotherspoon et al (1993) estabeleceram que a erradicação do *Helicobacter pylori* pode fazer regredir este tipo de tumor, ao tratarem 6 casos do mesmo com antibioticoterapia anti - *Helicobacter pylori*.

Em relação a outras neoplasias, partindo de estudos que indicavam hipergastrinemia em indivíduos com pólipos e adenocarcinomas colo-retais, Lambert et al (1993) estudaram a relação de adenomas cólicos com a infecção pelo *Helicobacter pylori*, concluindo que a prevalência de anticorpos anti-*Helicobacter pylori* em indivíduos com esta neoplasia era significativamente maior que na população controle, e que portanto a hipergastrinemia induzida pela bactéria poderia exercer um efeito trófico na mucosa cólica.

VI-A BACTÉRIA, A GASTRITE E A ÚLCERA DUODENAL:

"Em relação à úlcera duodenal crônica recorrente no adulto, podemos agora acrescentar ao velho provérbio "sem ácido - sem úlcera", um novo: "sem Campylobacter pylori - sem úlcera". (Graham, 1989).

A úlcera duodenal é uma doença de etiologia ainda desconhecida, com surtos de ativação e períodos de remissão, caracterizada por perda circunscrita de tecido que ocorre nas regiões do duodeno que entram em contato com a secreção ácido-péptica do estômago, notadamente o bulbo duodenal (Castro & Coelho, 1993b).

Há muitas décadas sabe-se que a úlcera péptica está associada à gastrite, que a gastrite associada à úlcera duodenal atinge predominantemente o antro, e que ao poupar a mucosa do corpo, não afeta a população de células parietais, permitindo uma produção ácida normal ou até mesmo aumentada (Tytgat, Noah, Rauws, 1993).

Até recentemente se conhecia apenas poucas causas definidas de úlcera duodenal, quais sejam a Síndrome de Zollinger-Ellison e o uso de AINE, responsáveis por um pequeno número de casos (Axon, 1991).

Desde a descoberta do *Helicobacter pylori* e sua possível relação com doença ulcerosa, tem se verificado que a prevalência desta bactéria no estômago de pacientes com úlcera duodenal, produzindo quase sempre uma pangastrite crônica, predominantemente antral, tem sido estimada por diversos estudos entre 70% e 100%, sendo que a maior parte dos relatos apontam índices de 90 a 95% (Castro & Coelho, 1993b).

Rabeneck & Ransohoff (1990) trabalhando com a hipótese alternativa de que esta associação poderia ser casual, e que o *Helicobacter pylori* colonizaria a gastrite induzida pela úlcera duodenal, examinaram as características de 7 estudos clínicos realizados entre 1985 - 1989, em que todos apresentavam uma forte associação entre *Helicobacter pylori* e úlcera duodenal, concluindo que:

- ◆ Não existem evidências suficientes que demonstrem que o *Helicobacter pylori* é uma causa de úlcera duodenal; *Helicobacter pylori* pode colonizar o antro como um oportunista;

- ◆ estudos clínicos transversais são inadequados para estabelecer a causa deste problema;
- ◆ estudos clínicos randomizados associados a estudos de coorte são necessários para estabelecer relação de causalidade, e neste caso precisam focar principalmente os critérios de gradiente biológico e de temporalidade.

Os estudos evoluíram e novos conceitos foram progressivamente se solidificando.

É importante lembrar que em média os pacientes com úlcera duodenal secretam mais ácido e têm mais células parietais do que os controles, que o nível sérico de gastrina é normal, porém a sua liberação após as refeições é exagerada, e que este distúrbio é consequência da gastrite induzida pelo *Helicobacter pylori*, revertendo após a sua erradicação (Tytgat et al, 1993).

Em 1988, Goodwin publicou artigo extremamente esclarecedor para a compreensão da relação gastrite por *Helicobacter pylori* com úlcera duodenal, sendo os principais pontos do mesmo a seguir relatados:

- ◆ Pacientes com úlcera duodenal frequentemente têm áreas de mucosa gástrica no duodeno, isto é, metaplasia gástrica, a qual pode ocorrer também na ausência de úlcera duodenal;
- ◆ a metaplasia gástrica precede a formação de úlcera, e o *Helicobacter pylori* infecta somente áreas da mesma;

H.PYLORI

- ◆ a ação patogênica do *Helicobacter pylori* determina a ocorrência de duodenite;
- ◆ fatores agressivos outros levam ao desenvolvimento da cratera mucosa, provavelmente a partir do local da metaplasia.

Nesta concepção a duodenite funcionaria como "dano no telhado" ("leaking roof"), o ácido como "chuva" e a lesão ulcerada como a "goteira". O uso de bloqueador H₂ ou similar termina a "goteira" (cicatriz a úlcera), por fazer cessar a "chuva". Como não interfere com o "dano no telhado", assim que deixa de ser usado, volta a "chover" e retorna a "goteira" (recidiva da úlcera). A erradicação do *Helicobacter pylori* com o uso de bismuto, por exemplo, faz com que o "telhado seja consertado" e a "chuva" não seja mais capaz de produzir "goteira".

Conclui o pesquisador propondo um provérbio, segundo ele aplicável a 95% dos pacientes com úlcera duodenal: "*cure a duodenite e a úlcera desaparecerá por si mesma*".

Em relação à metaplasia gástrica, sua presença tem sido estimada ocorrer em cerca de 90% dos indivíduos, e está colonizada pelo *Helicobacter pylori* em cerca de 50% dos pacientes com úlcera duodenal, mas somente em 5 a 30% dos indivíduos sem úlcera duodenal mas com *Helicobacter pylori* no antro (Moss et al, 1992). Duodenite está quase invariavelmente presente na ulceração duodenal e é mesmo fator preditivo mais significativo do que a gastrite, já que é muito menos comum na população geral do que esta (Axon, 1991).

É importante lembrar que a gastrite é, por si só, um fator preditivo importante, tanto para a úlcera gástrica quanto para a úlcera duodenal, uma vez que precede ambas as condições em anos (Sipponen et al, 1990).

O dado que mais intensamente implica o *Helicobacter pylori* como fator patogênico na úlcera duodenal veio exatamente dos estudos de seguimento de pacientes nos quais o *Helicobacter pylori* foi erradicado, sendo que em todos eles houve uma diminuição significativa da doença ulcerosa (Dooley, 1993b).

Partindo de índices históricos de recidiva da úlcera duodenal após suspensão da terapêutica de 70% a 80%, Castro & Coelho (1993b), analisaram os resultados de 11 estudos realizados nos últimos 5 anos em diferentes países, um deles no Brasil, com diferentes desenhos metodológicos, mas todos com resultados uniformes: a erradicação do *Helicobacter pylori* modifica substancialmente a história natural da doença péptica duodenal (e mesmo gástrica), e fatores que usualmente contribuem para mais rápida recidiva da doença, como o cigarro, não mais constituem fatores de risco para tal. Nesta mesma metanálise, um total de 474 pacientes com úlcera duodenal receberam terapêutica anti *Helicobacter pylori* e foram acompanhados durante 18,8 meses, em média, com o objetivo de correlacionar os episódios de recidiva ulcerosa com a presença ou ausência de *Helicobacter pylori*. Os resultados mostraram índices de recidiva muito inferiores nos pacientes nos quais a bactéria foi erradicada e que, no final do seguimento, continuaram *Helicobacter pylori*-negativos. Dos 11 estudos, 9 registraram 0% de recidiva nos pacientes *Helicobacter pylori*-negativos, um estudo registrou 21,7% e outro 10%. Dos 254 pacientes que se tornaram *Helicobacter pylori*-negativos, a recidiva

ocorreu em apenas 6 pacientes, o que representa um índice de apenas 2,9%. No grupo em que o *Helicobacter pylori* não foi erradicado, o índice de recidiva foi de 60,7%.

Para demonstrarem que efetivamente a baixa recidiva se devia à erradicação da bactéria e não à ação antiulcerogênica de algumas das substâncias utilizadas para sua erradicação (bismuto, por exemplo), os índices de recidiva da infecção pelo *Helicobacter pylori* e da úlcera duodenal foram estudados por endoscopia em 75 pacientes com úlcera de difícil controle terapêutico, que cicatrizaram e nas quais o *Helicobacter pylori* foi erradicado por terapia tripla (bismuto, metronidazol e amoxicilina ou tetraciclina). No primeiro ano, 71 dos 73 pacientes continuaram livres da infecção pelo *Helicobacter pylori* e da úlcera; os números correspondentes ao segundo ano foram 57 de 57, no terceiro ano, 34 de 34; e no quarto ano, 15 de 15. Não houve recidiva de úlcera nos pacientes *Helicobacter pylori*-negativos acompanhados por até quatro anos, apesar deles continuarem fumando (Tytgat et al, 1993).

Ancorados nos novos conhecimentos, e contrariando as colocações de Rabeneck & Ransohoff anteriormente citadas, Mégraud & Lamouliatte (1992), realizaram excelente estudo em que procuraram reunir as evidências do *Helicobacter pylori* como fator causal da úlcera duodenal utilizando os clássicos critérios de Hill (1965), usados inicialmente para provar a associação causal entre o uso de cigarro e câncer de pulmão, concluindo: *"A associação entre a infecção pelo Helicobacter pylori e úlcera duodenal é forte e consistente. A relação temporal e a plausibilidade biológica existem, e a erradicação tem um grande efeito positivo. A coerência em relação ao que é*

conhecido acerca da evolução da doença no que se refere a sexo e distribuição temporal está presente. Contudo, como em muitas doenças infecciosas, agentes infecciosos sozinhos não são suficientes para provocar a doença. Fatores ambientais e provavelmente genéticos são importantes".

Assim, podemos hoje entender a doença ulcerosa duodenal como um evento multifatorial. Há muitos outros modificadores da doença, como o potencial de secretar ácido-pepsina, o tabagismo e outros fatores genéticos e ambientais, além da gastroduodenite microbiana. A interligação destes muitos e variáveis fatores de risco poderia explicar porque alguns indivíduos infectados por *Helicobacter pylori* desenvolvem úlcera duodenal, enquanto outros, com graus aparentemente comparáveis de inflamação e de secreção ácido-péptica, não desenvolvem, ou porque ocorrem recidivas periódicas da úlcera duodenal em um quadro com capacidade secretora de ácido fixa e infecção bacteriana estável (Tytgat, 1993).

VII - A BACTÉRIA, A GASTRITE E A DISPEPSIA FUNCIONAL:

Dispepsia pode ser definida como sintomas abdominais episódicos ou persistentes, freqüentemente relacionados com a alimentação, aos quais pacientes ou médicos acreditam serem devidos a desordens da porção proximal do trato digestivo. Dispepsia funcional pode ser definida como a dispepsia que não é atribuível a doença estrutural, nem induzida por droga, por álcool ou por distúrbio metabólico, mas pensa-se estar relacionada com desordens do trato digestivo alto ou a percepção anormal pelo paciente de uma função digestiva normal (Barbara et al, 1989).

H.PYLORI

Considerando a imprecisão conceitual e a subjetividade envolvida na sua caracterização, não é surpresa que as atenções tenham se dirigido ao *Helicobacter pylori* como possível explicação para sintomas tão vagos como eructação, náusea e indigestão (Clearfield, 1991).

A prevalência do *Helicobacter pylori* em pacientes com dispepsia funcional é de 45% a 70%, similar àquela da gastrite, sugerindo um possível envolvimento da bactéria na doença (Buck, 1990).

Lambert (1993) apoiado em ampla revisão da literatura enfocando o tema *Helicobacter pylori* - dispepsia funcional concluiu que existem evidências que sustentam que um sub grupo dessa doença pode ser causada pela gastrite provocada pelo *Helicobacter pylori*, e que apesar de dados conflitantes, muitos estudos que avaliaram a erradicação do *Helicobacter pylori*, principalmente a longo prazo, observaram melhora clínica em muitos indivíduos.

Talley (1993), no entanto, em sentido inverso, igualmente subsidiado por extensa bibliografia, conclui que: "*ninguém duvida que o Helicobacter pylori causa gastrite crônica e que a gastrite pelo Helicobacter pylori é comum nos pacientes com dispepsia funcional; entretanto, a pouca evidência que suporta a hipótese de que o Helicobacter pylori está ligado etiológicamente à dispepsia funcional é altamente questionável e conflitante. Parece não haver dúvidas de que o Helicobacter pylori sozinho não é suficiente para causar sintomas, já que pode ocorrer dispepsia na ausência da infecção e pode haver infecção na ausência de sintomas*".

Nesta mesma linha, Passos (1993) concorda que é muito controvertido o verdadeiro papel etiopatogênico do *Helicobacter pylori* na dispepsia funcional e, com certeza, só será melhor definido através de ensaios terapêuticos rigorosamente controlados, randomizados e duplo-cegos que avaliem se a erradicação do microrganismo leva ou não à resolução da gastrite e à melhora dos sintomas ou seja, à cura da doença.

Segundo Graham & Go (1993), os dados atuais disponíveis sugerem que a dispepsia funcional não é uma manifestação típica da infecção pelo *Helicobacter pylori* e terapêutica para infecção assintomática ou em infecção em pacientes com dispepsia funcional não é recomendada.

VIII - A BACTÉRIA E OUTRAS DOENÇAS:

Além da relação do *Helicobacter pylori* com gastrite, úlcera gástrica, câncer gástrico, linfoma gástrico, adenoma cólico, úlcera duodenal e dispepsia funcional, já comentadas, têm surgido na literatura especulações do envolvimento desta bactéria em outras situações clínicas como por exemplo: doença celíaca (Lerner et al, 1993), diarreia persistente em crianças (Nurko et al, 1993) e doença de Menetrier (Bayerdörffer et al, 1993).

IX - MÉTODOS DIAGNÓSTICOS:

IX.1 - DIRETOS:

H.PYLORI

- ◆ **HISTOPATOLOGIA:** A detecção do *Helicobacter pylori* à histopatologia é baseada na identificação de microrganismos com morfologia, localização e coloração características em biópsias da mucosa, sendo que os mesmos estão tipicamente localizados dentro ou abaixo da lâmina de muco que recobre a mucosa gástrica, adjacentes à superfície endotelial, próximos às junções intercelulares (Barthel & Everett, 1990).

O aspecto característico do *Helicobacter pylori* é o de um bastão espiralado de 3 x 0,5 µm, situado junto ao epitélio gástrico (Warren & Marshall, 1984).

O achado do *Helicobacter pylori* à histopatologia é influenciado fundamentalmente pelo tipo de corante usado e pela sua distribuição na mucosa gástrica versus número e local de biópsias realizadas (Brown & Peura, 1993).

O *Helicobacter pylori* pode ser detectado, quando em grande número, nas preparações histológicas padrões de Hematoxilina-Eosina. No entanto, quando em número pequeno, essa técnica é menos satisfatória, pois os microrganismos são fracamente corados e sua morfologia é pobremente demonstrada (Massuda & Boyd, 1993). Esta deficiência, que tem sido apontada como a causa da dificuldade em identificar o *Helicobacter pylori* há muitas décadas (Barthel & Everett, 1990), pode ser revertida pela análise cuidadosa das lâminas por um observador experiente (Brown & Peura, 1993).

A coloração de Warthin-Starry, utilizada por Warren na descrição original do *Helicobacter pylori*, (Warren & Marshall, 1983), é uma ótima técnica, demonstra a bactéria como bastonetes pretos espiralados contra um fundo amarelo, e o microrganismo aparece maior do que quando se usa outras colorações. Ela é mais cara, pelo uso da prata, de difícil manuseio e sujeita a processos de precipitação (Barthel & Everett, 1990), o que pode levar à diminuição da sensibilidade do método (Ferrari Jr. et al, 1989).

A técnica de Gimenez utiliza carbolfucsina e o verde malaquita como contra-corantes, e os microrganismos são corados em magenta contra um fundo azul-esverdeado. É tecnicamente difícil e pode apresentar precipitados negros que eventualmente causam problemas diagnósticos (Massuda & Boyd, 1993).

A coloração pelo Giemsa, que mostra o *Helicobacter pylori* como bastonetes espiralados azul-escuros, tem se constituído numa alternativa razoável à coloração de Warthin-Starry, por ser barata e tecnicamente fácil, tendo acurácia semelhante (Barthel & Everett, 1990). Atualmente, a coloração pelo Giemsa tem sido usada amplamente como técnica de escolha em diversas pesquisas (Haruma et al, 1993a/ Haruma et al, 1993b), às vezes em associação à Hematoxilina - Eosina (Haruma et al, 1993b).

Outras técnicas especiais eventualmente utilizadas para a detecção do *Helicobacter pylori* incluem o uso do corante laranja acridina (impregnação dos ácidos nucleicos, requerendo microscópio de imunofluorescência) e imuno-histoquímica (anticorpo fluorescente ou peroxidase - antiperoxidase) (Massuda & Boyd, 1993).

Em virtude da distribuição segmentar do *Helicobacter pylori*, são necessárias várias biópsias mucosas para a sua adequada detecção. Se esta condição for atendida, se for utilizada coloração tipo Giemsa (ou Warthin-Starry) e as lâminas forem examinadas por examinador experiente, a histopatologia se constitui no melhor candidato à técnica "Padrão Ouro" ("Gold Standard"), inclusive porque também é capaz de mostrar a consequência primária da ação patogênica bacteriana, ou seja, a gastrite (Barthel & Everett, 1990).

Segundo Brown & Peura (1993), embora se possa observar uma variação considerável no número de bactérias em peças de biópsias retiradas de uma mesma região, apenas a minoria de casos positivos mostram total ausência do microrganismo. Assim, acreditam que o erro de amostragem é um problema menor no diagnóstico histológico do *Helicobacter pylori*, desde que as biópsias sejam feitas no antro, em número de pelo menos duas.

- ◆ **BACTERIOSCOPIA PELO GRAM:** Este método mostra o *Helicobacter pylori* como bastonete espiralado gram negativo, proporcionando facilidade e rapidez no diagnóstico especialmente em biópsias de locais densamente colonizados (Barthel & Everett, 1990).

Em importante estudo para avaliar a acurácia do método (Gram) em relação à cultura, histologia pela Hematoxilina - Eosina e Warthin-Starry, em 2 biópsias do antro e 2 biópsias do fundo gástrico, Montgomery, Martin, Peura, (1988) ao estudar 112 pacientes demonstraram sensibilidade de 92% e especificidade de 100%.

- ◆ **CULTURA:** Um microrganismo espiralado gástrico é diagnosticado como sendo *Helicobacter pylori* através da análise de suas características à cultura (colônias de 0,5 - 1,0mm de diâmetro, cinzas ou douradas, translúcidas, circundadas por uma pequena zona de hemólise) e pelo perfil enzimático (urease, catalase e peroxidase - positivo, não redutor de nitrato, e não sacarolítico) (Massuda & Boyd, 1993).

Vários meios têm sido usados para cultivar o *Helicobacter pylori*, incluindo meio seletivo (de McNulty), 5 a 10% agar sangue de cavalo, 5 a 10% agar sangue de carneiro, agar chocolate, meio de Skirrow e meio de Thayer-Martin (Buck, 1990). Queiroz, Mendes, Rocha (1987), propuseram um novo meio, chamado Belo Horizonte, composto por agar cérebro coração, suplementado por sangue de carneiro a 10%, 2, 3, 5 - trifeniltetrazolium (TTC) e antibióticos seletivos (vancomicina, ácido nalidixico e anfotericina B). Neste meio, o *Helicobacter pylori* exibe colônias minúsculas, convexas, com pigmento amarelo-ouro típico, enquanto outras bactérias, ou são inibidas ou não exibem estas características morfológicas. O uso deste meio de cultura pode eliminar a necessidade de extensos testes bioquímicos para verificar a presença de colônias do *Helicobacter pylori* (Barthel & Everett, 1990). As poucas avaliações realizadas, não demonstraram supremacia expressiva de qualquer um dos diversos meios que podem ser utilizados para o cultivo do *Helicobacter pylori* (Buck, 1990).

Em relação ao transporte para o laboratório, Massuda & Boyd (1993) fazem as seguintes recomendações:

- ◆ As biópsias devem ser mantidas em ambiente umedecido.
- ◆ Dar preferência à utilização de pequenos volumes (0,5 mL) no recipiente para transporte, contendo solução salina tamponada com fosfato ou glicose a 20%.
- ◆ Não congelar ou liofilizar o material sob pena de perda de viabilidade do *Helicobacter pylori*.
- ◆ As biópsias devem ser cortadas ou maceradas no meio de transporte antes da incubação.

O *Helicobacter pylori* cresce melhor entre 30°C e 42°C, sendo importante atmosfera úmida, micro-aerófila, preferencialmente rica em hidrogênio (Barthel & Everett, 1990). Uma vez que o *Helicobacter pylori* cresce de forma relativamente lenta, culturas devem ficar incubadas por um total de 7 dias (Buck, 1990).

Infelizmente o isolamento primário do *Helicobacter pylori* por cultura de material de biópsia é um processo difícil (Barthel & Everett, 1990). Inicialmente Warren & Marshall (1984) só

conseguiram cultura positiva em 11 de 56 casos em que o *Helicobacter pylori* tinha sido constatado pelo Gram ou pela coloração pela prata. Um ano depois, Marshall et al (1985b) descreveram as possíveis causas de resultados falso-negativos à cultura: deglutição de xilocaína, simeticone dado antes da biópsia, paciente tomando bismuto ou antibióticos, presença de cimetidina ou ranitidina no estômago, fórceps de biópsia contaminado com glutaraldeído, biópsia não contendo epitélio antral, biópsia guardada à temperatura ambiente por mais de 3 horas, placas de cultura velhas ou muito secas, e incubadora não suficientemente úmida. Barthel & Everett (1990) acreditam que estes fatores, associados às características exigências naturais do *Helicobacter pylori*, tornam o organismo difícil de cultivar, sendo por estas razões a detecção da bactéria por cultura de material de biópsia menos acurada do que por outros métodos. Brown & Peura (1993) acreditam que a cultura acrescenta pouco à sensibilidade do exame histopatológico, além de ser demorada e dispendiosa, motivos pelos quais sugerem que a mesma deve ser reservada para protocolos ou para pacientes selecionados em que se suspeita de organismos resistentes aos antibióticos.

- ◆ REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE (PCR): Este moderno método diagnóstico tem recentemente sido utilizado no diagnóstico do *Helicobacter pylori*, principalmente pela sua alta sensibilidade (Kuipers et al, 1993a), sendo que possivelmente venha se tornar o "Padrão ouro" ("Gold Standard"), pela capacidade de detectar quantidades mínimas de DNA de *Helicobacter pylori*, nos casos de número insuficiente para que a cultura ou a microscopia resultem positivas (Massuda & Boyd, 1993). De fato, os estudos têm demonstrado excelente correlação entre a pesquisa

do *Helicobacter pylori* pela PCR com a cultura, histopatologia e teste da urease, sendo que talvez este método seja de particular importância para a verificação da erradicação terapêutica da bactéria (Ichikawa, Sarfeh, Tarnawski, 1993).

- ◆ **CITOLOGIA ESFOLIATIVA:** Gad (1989) demonstrou excelentes resultados no diagnóstico do *Helicobacter pylori* a partir de preparações citológicas coradas pelo Gram, Giemsa e Papanicolau, quando comparadas às preparações histopatológicas.

IX - INDIRETOS :

- ◆ **TESTE DA UREASE:** Conforme já foi mencionado, o *Helicobacter pylori* produz uma grande quantidade de urease. Esta enzima desdobra a uréia em amônia e bicarbonato, determinando um aumento do pH no meio onde ocorre a reação, fenômeno que pode ser evidenciado através de um indicador (Barthel & Everett, 1990). O indicador usual é o vermelho fenol, que se modifica do amarelo-marrom para o rosa-vermelho na mudança do pH de 6,8 para 8,4 (Massuda & Boyd, 1993). O primeiro teste da urease utilizado para a detecção indireta do *Helicobacter pylori* utilizou o caldo de uréia de Christensen a 2%, que é um reagente microbiológico padrão usado para identificar bactérias produtoras de urease, como por exemplo, o *Proteus* (McNulty & Wise, 1985). A partir dessa experiência inicial, inúmeras têm sido as modificações realizadas nos testes da urease em biópsias, na tentativa de melhorar a especificidade diagnóstica do *Helicobacter pylori* e reduzir o

tempo de realização do teste (Massuda & Boyd, 1993). Marshall desenvolveu um teste da urease com agar de uréia de Christensen modificada (comercializado com o nome de CLO) (Marshall et al, 1987).

Barthel & Everett (1990) criaram um meio simplificado, retirando os nutrientes peptona e glicose da uréia de Christensen, com o objetivo de impedir que microrganismos que facultativamente pudessem produzir urease o fizessem, implicando resultados falso-positivos. McNulty et al (1989) em extenso estudo em que compararam os resultados da cultura, Gram e histopatologia com o teste da urease, utilizaram 2 tipos de substrato, com os seguintes resultados:

1] Caldo de uréia de Christensen tradicional:

- ◆ 597 pacientes.
- ◆ Sensibilidade: 92%.
- ◆ Especificidade: 99,4%.
- ◆ Resultados já positivos na 1ª hora: 61%; na 2ª hora: 71%.

2] Caldo de uréia de Christensen modificado (sem glicose, sem peptona e com maior concentração de fenol):

- ◆ 847 pacientes.

H.PYLORI

- ◆ Sensibilidade: 96%.
- ◆ Especificidade: 100%.
- ◆ Resultados já positivos na 1^a hora: 68%, na 2^a: 74%.

Os pesquisadores utilizaram 0,5 mL para cada teste e o material foi deixado à temperatura ambiente, tendo a leitura sido realizada até a 24^a hora.

Assim, os testes da urease são fáceis de realizar, são relativamente baratos quando comparados à microscopia ou à cultura, podem ser realizados na sala de endoscopia e eventualmente fornecem resultados em pouco tempo, tendo sensibilidade que varia entre 65 - 99% e especificidade entre 74 - 100%, quando comparados à microscopia e à cultura (Massuda & Boyd, 1993).

- ◆ **TESTE RESPIRATÓRIO:** Outro tipo de exame baseado na hidrólise eficiente da uréia pelo *Helicobacter pylori* é o teste respiratório, no qual o indivíduo ingere uréia marcada com isótopo de carbono (Brown & Peura, 1993). Duas formas deste teste têm sido descritas: uma na qual a uréia é marcada com ¹³C e detectada por um espectrofotômetro de massa, e outra no qual a uréia é marcada com ¹⁴C e detectada através de um cintilógrafo (Buck, 1990). Quando a uréia marcada é administrada por via oral, o CO₂ marcado, originário do desdobramento desta uréia pela urease da bactéria, pode ser detectado no ar expirado dos indivíduos colonizados (Coelho et al, 1993). O ¹³C tem a vantagem de não ser radioativo, devendo ser o isótopo preferido no exame de crianças e de

mulheres grávidas, e a desvantagem de exigir um espectrofotômetro de massa, equipamento de elevado custo (Brown & Peura, 1993). Este método foi introduzido por Graham et al (1987), que demonstraram boa correlação quando os resultados foram comparados à histopatologia e à cultura.

Achados semelhantes encontraram Vandenplas et al (1992) em 95 crianças examinadas, comparando o teste respiratório com ^{13}C , sorologia, histologia, cultura e teste da urease.

Em 1988, Marshall e Surveyor obtiveram resultados semelhantes, empregando uréia marcada com ^{14}C , emissor beta de baixa energia (150 Kev), que requer apenas equipamento de cintilação líquida para sua determinação. Ormand et al (1990) concluíram que o teste respiratório com ^{14}C era efetivamente sensível e específico no diagnóstico da infecção ativa pelo *Helicobacter pylori*. Em Belo Horizonte, onde existe larga experiência com o uso deste teste desde 1988, também tem sido verificado excelentes índices de sensibilidade e especificidade (Coelho et al, 1993).

A pequena exposição à radioatividade e o custo do exame são os principais inconvenientes; sua velocidade, exatidão e o fato de não ser invasivo o tornam apropriado para a avaliação da terapia para a erradicação do microrganismo (Brown & Peura, 1993). O teste respiratório também tem sido utilizado em algumas pesquisas epidemiológicas (Klein et al, 1991).

- ◆ **TESTE IMUNOLÓGICO:** Conforme já foi referido no item "Fatores de colonização e mecanismos patogênicos" a infecção pelo *Helicobacter pylori* elicitava uma resposta imunológica local e sistêmica.

Em 1984, logo após as publicações iniciais de Warren & Marshall e McNulty & Watson, Eldridge, Lessels, Jones (1984), publicaram pesquisa com achados semelhantes, acrescentando a ocorrência de anticorpos avaliados através da fixação do complemento contra a bactéria recém descoberta principalmente nos pacientes com gastrite associada. Neste mesmo ano, os mesmos autores incluíram também o método de detecção de anticorpos pela hemaglutinação como significativo para a detecção da bactéria (Jones, Lessels, Eldridge, 1984). Em 1986, Jones et al publicaram pesquisa em que evidenciaram estreita correlação entre a detecção de anticorpos anti-*Helicobacter pylori* pela fixação de complemento e por ELISA, consolidando a imunologia como importante método diagnóstico do *Helicobacter pylori*. Em 1988, Perez-Perez et al publicaram extenso trabalho em que demonstraram especificamente a importância dos títulos de IgG e IgA (e não IgM) no diagnóstico imunológico da infecção pelo *Helicobacter pylori*. Em 1989, Peña et al, compararam os resultados de testes imunológicos por ELISA (e imuno-blot) contra os métodos de cultura, histopatologia e urease, concluindo que os mesmos apresentavam alta sensibilidade e especificidade para detectar gastrite crônica ativa antral *Helicobacter pylori* positiva, tendo a grande importância de ser técnica não invasiva. Neste mesmo ano, Mégraud et al publicaram extenso estudo epidemiológico do *Helicobacter pylori* envolvendo vários países, tendo como instrumento de pesquisa o teste imunológico tipo ELISA. Também neste ano, Evans et al , desenvolveram um novo teste ELISA utilizando como antígeno uma proteína de alto peso molecular do *Helicobacter pylori* (provavelmente a urease), tendo demonstrado excelente sensibilidade e especificidade quando comparado com o teste respiratório (¹³C). Em 1991, Crabtree et al testaram um kit comercial (Bio-Rad GAP IgG *Helicobacter pylori* ELISA) em 242 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta,

correlacionando-o com a detecção histológica do *Helicobacter pylori*, encontrando sensibilidade de 93,8% e especificidade de 79,3%. Em 1992, proliferaram os estudos epidemiológicos sobre o *Helicobacter pylori* através do diagnóstico imunológico (Parsonnet et al, 1992), mesmo em países distantes e sem infra-estrutura para este fim, simplesmente pelo envio de sangue pelo correio até um laboratório especializado (Holcombe et al, 1992). Importante também neste ano foi a publicação de estudo de longo prazo (2 semanas, 6 semanas, 6 meses e 12 meses) de testes sorológicos tipo ELISA em 144 pacientes submetidos à terapêutica de erradicação por 2 semanas para o *Helicobacter pylori*, sempre correlacionados com testes diretos (cultura e histopatologia), demonstrando claramente a queda progressiva nos títulos das imunoglobulinas anti-*Helicobacter pylori*, principalmente IgG, nos pacientes que comprovadamente se tornaram livres da bactéria (Kosunen et al, 1992).

Atualmente, partindo do pressuposto da importância do teste imunológico para o diagnóstico e acompanhamento da terapêutica, Denis et al (1993) avaliaram comparativamente a acurácia diagnóstica de 4 kits comerciais atualmente disponíveis para o diagnóstico sorológico por ELISA: "Malakit H. pylori" (Biolab s.a., Bélgica), "Cobas Core H. pylori Eia" (Roche s.a., Suíça), "Pyloristat" (Whittaker Bioproducts, EUA) e "SynELISA" (Elias, Alemanha). O total de pacientes estudados foi de 222 adultos e como "Gold Standard" foi utilizada a positividade da bactéria na cultura e/ou histopatologia. Todos os kits se mostraram confiáveis no diagnóstico do *Helicobacter pylori* mas, principalmente o "Malakit" (sensibilidade 98,2%, especificidade 82,8% e acurácia de 92,5%) e o "Cobas Core - Roche" (sensibilidade 93,1%, especificidade 93,1% e acurácia 90,3%).

H.PYLORI

Nesta mesma linha, mas mostrando resultados não tão espetaculares, Taha et al (1993) testaram também 4 kits comerciais para o diagnóstico do *Helicobacter pylori* num grupo de pacientes em uso de AINE por mais de 4 semanas (64 pacientes ambulatoriais com artrite reumatóide) e noutro grupo de pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta (60 pacientes com queixas abdominais e sem uso de medicação). Utilizaram como "Gold Standard" a positividade de 2 ou mais exames tipo cultura, histopatológico e urease (CLO). A prevalência do *Helicobacter pylori* foi de 53% no grupo em uso de anti-inflamatório e 72% no outro grupo ($p < 0,05$). Os resultados foram:

♦ "Pyloriset Latex" :

pacientes em uso de AINE (1º grupo):

- sensibilidade: 59%

- especificidade: 50%

pacientes sintomáticos digestivos (2º grupo):

- sensibilidade: 60%

- especificidade: 71%

♦ "Helico-G" :

1º grupo:

- sensibilidade: 79%

- especificidade: 47%

H.PYLORI

2º grupo:

- sensibilidade: 74%
- especificidade: 59%

◆ "Biolab Malakit" :

1º grupo:

- sensibilidade: 85%
- especificidade: 50%

2º grupo:

- sensibilidade: 81%
- especificidade: 65%

◆ "Bio-Rad GAP Test IgG" :

1º grupo:

- sensibilidade: 100%
- especificidade: 30%

2º grupo:

- sensibilidade: 95%
- especificidade: 29%

Assim, a elevada sensibilidade da maioria dos testes sorológicos existentes para o diagnóstico do *Helicobacter pylori*, com baixo custo e excelente aceitação pelo paciente, sustentam seu uso clínico fundamentalmente para diferenciar os indivíduos com exposição prévia ao microrganismo, assim como também para acompanhamento a longo prazo da sua possível erradicação terapêutica (Brown & Peura, 1993).

X - TRATAMENTO :

O *Helicobacter pylori* coloniza o estômago de aproximadamente 50% da população mundial, sendo a maioria assintomática, o que dificulta sobremaneira a decisão pela terapêutica antimicrobiana em um determinado indivíduo (Coelho & Castro, 1993).

Os especialistas reunidos durante o 9º Congresso Mundial de Gastroenterologia (Sydney, Austrália) recomendaram a terapêutica anti- *Helicobacter* apenas nos casos de portadores de úlcera péptica de difícil controle, recidivante, com indicação para terapêutica prolongada ou mesmo com indicação cirúrgica (Editorial The Lancet, 1990). Em 1991, Goodwin & Carrick em longo artigo sobre úlcera péptica e *Helicobacter pylori*, concluem que "no último ano nós previmos que poderia se tornar anti-ético não oferecer terapêutica antimicrobiana para paciente com úlcera duodenal crônica, e que todos os estudos importantes dos últimos 12 meses suportam agora esta posição". Nesta linha, Graham & Go (1993) fazem as seguintes considerações:

H.PYLORI

- ♦ É agora evidente que muitas, se não a maioria, das úlceras pépticas, são conseqüentes da infecção pelo *Helicobacter pylori*,
- ♦ a aceitação do conceito de que a doença ulcerosa péptica é uma doença infecciosa e como tal deveria ser tratada como qualquer outra infecção potencialmente grave está aumentando gradativamente,
- ♦ uma tentativa de erradicar a infecção deveria ser feita em todo paciente com doença ulcerosa péptica e infecção pelo *Helicobacter pylori*.

Também nesta perspectiva Coelho & Castro (1993) referem: "*é nosso pensamento hoje que - considerando a unanimidade dos estudos demonstrando que a erradicação reduz drasticamente as recidivas ulcerosas, o alto custo, a pequena aderência e as apreciáveis taxas de recidiva sintomática e assintomática em pacientes sob terapêutica de manutenção, aliada ao fato de já contarmos hoje com esquema anti-*Helicobacter pylori* razoavelmente seguros, eficazes e de baixo custo - a terapêutica antibacteriana na úlcera duodenal é uma alternativa a ser oferecida a todos os pacientes com úlcera duodenal associada à presença do *Helicobacter pylori*". Os mesmos autores recomendam igual conduta no caso da úlcera gástrica.*

Mas, se em relação à doença ulcerosa já existe razoável consenso em relação à necessidade da terapêutica anti-*Helicobacter pylori*, a questão em relação à dispepsia funcional é motivo de muita controvérsia. Lambert (1993), por exemplo, defende a erradicação do *Helicobacter pylori* pelo menos

em um sub-grupo de pacientes com esta condição. Já Talley (1993) considera que com base nas evidências atuais, esta ainda não é uma conduta aceitável. Graham & Go (1993) acreditam que a dispepsia funcional não é uma manifestação típica da infecção pelo *Helicobacter pylori* e que a terapêutica para a infecção assintomática pelo *Helicobacter pylori* ou em pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori* com dispepsia funcional não é recomendada. Coelho & Castro (1993) consideram que no momento atual o tratamento anti-*Helicobacter pylori* em indivíduos com dispepsia funcional deve ainda se restringir a ensaios clínicos controlados para definir se algum grupo de dispépticos poderá beneficiar-se desta terapêutica.

E em relação à terapêutica do *Helicobacter pylori* com vistas à prevenção do câncer gástrico? Parsonnet (1993) coloca o problema apropriadamente da seguinte forma: "*já que a evidência atual de uma associação entre o Helicobacter pylori e o adenocarcinoma gástrico é consistente e forte, muitos clínicos estão certos em questionar se os pacientes infectados pelo Helicobacter pylori devem ser tratados para prevenir o câncer na fase mais tardia da vida. Embora fosse educado rejeitar categoricamente o tratamento preventivo até que fossem realizados testes intervencionistas a longo prazo, seria mais imprudente recomendar o tratamento para todas as pessoas infectadas*". Assim, não seria incoerente recomendar terapêutica anti-*Helicobacter pylori* para os membros de uma família com alta incidência de *Helicobacter pylori* e câncer gástrico, mesmo nos indivíduos

assintomáticos (Scott et al, 1990), mas é certo que no momento não há elementos científicos, mesmo sob o aspecto custo-benefício, que justifiquem o tratamento em larga escala de indivíduos assintomáticos com o objetivo de prevenção do câncer gástrico (Coelho & Castro, 1993).

Antes de se relacionar especificamente os esquemas terapêuticos anti-*Helicobacter pylori*, as seguintes considerações de Marshall (1993) são fundamentais para entender a erradicação da bactéria:

- ◆ Com frequência podem ser vistos *Helicobacter pylori* viáveis na camada do muco gástrico ou nas glândulas mucosas antrais dentro de fagócitos e até mesmo no interior dos canaliculos das células parietais. Também se mostrou que o suco gástrico contém *Helicobacter pylori* viáveis mesmo em pH abaixo de 3. Estas bactérias presentes na luz gástrica são transitoriamente atacadas pelos antibióticos com ação luminal, mas provavelmente são mais bem tratados por drogas secretadas no suco gástrico ou na saliva.

- ◆ Várias observações sugerem que o ácido pode proteger o *Helicobacter pylori* dos antibióticos. Isto pode explicar porque o índice de erradicação com o uso apenas de amoxicilina não é superior a 20%, embora tenham sido observados índices maiores de erradicação do *Helicobacter pylori* quando este antibiótico foi administrado junto com omeprazol.

H.PYLORI

- ◆ O *Helicobacter pylori* pode ser encontrado em regiões muito diferentes do trato digestivo alto, incluindo a placa dentária, as ilhas de metaplasia gástrica no esôfago e o epitélio de Barrett no terço distal do esôfago, locais estes de difícil acesso para os antibióticos sistêmicos. Portanto, as terapias sistêmicas podem ser ineficazes nestes locais, sendo que nestes casos, as drogas mastigadas (comprimidos de subcitrato de bismuto) ou secretadas na saliva (metronidazol, claritromicina) devem ser preferidas.

- ◆ Alguns antibióticos não erradicam definitivamente o *Helicobacter pylori* da mucosa gástrica, deixando formas quiescentes da bactéria.

- ◆ Hoje em dia, a biópsia da mucosa gástrica com pelo menos duas amostras para estudos histopatológicos ainda é o meio mais sensível para detectar o *Helicobacter pylori*. Para comprovar a erradicação da bactéria, a mesma deve ser realizada 28 dias após o término do tratamento. Com o mesmo objetivo, pode-se utilizar também o teste respiratório ou os títulos seriados de anticorpo (IgG) que mostram uma queda uniforme 3 a 6 meses depois do tratamento.

A monoterapia antimicrobiana anti-*Helicobacter pylori* empregando doxicilina, eritromicina, azitromicina, clindamicina, metronidazol, furazolidona, nitrofurantoína, bismuto, ofloxacina, espiromicina, rifampicina, amoxicilina e gentamicina tem sido desapontadora ou apenas discretamente efetiva, com índices de erradicação inferiores a 30% (Coelho & Castro, 1993).

Em função da falência da monoterapia, os diferentes pesquisadores vem utilizando diversas associações antimicrobianas incluindo antibióticos com ações locais e sistêmicas, com o objetivo de obter índices elevados de erradicação do *Helicobacter pylori*.

Um grupo de especialistas reunidos durante o 9^o Congresso Mundial de Gastroenterologia recomendou o seguinte esquema (Editorial The Lancet, 1990): subcitrato de bismuto coloidal ou subsalicilato de bismuto - 1 comp. 4 vezes/dia + amoxicilina 500 mg ou tetraciclina 500 mg - 1 comp. 4 vezes/dia + metronidazol 400 mg - 1 comp. 3 vezes/dia, por 2 semanas, referindo como efeitos colaterais principais náuseas, diarreia e dor de garganta.

Utilizando fundamentalmente este esquema, Graham et al (1992) observaram erradicação do *Helicobacter pylori* em 89% dos pacientes, quando realizaram seu excelente estudo sobre o efeito do tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori* sobre a recorrência a longo prazo das úlceras duodenal e gástrica.

Em Belo Horizonte, Coelho & Castro (1993) vem utilizando a associação de amoxicilina 500 mg + furazolidona 200 mg + metronidazol 250 mg, todos 3 vezes/dia, por 5 dias, com índices de erradicação entre 60 e 83%, com custo mais aceitável para nossa realidade, boa aderência e efeitos colaterais leves em 30 a 40% dos casos, especialmente náuseas, sabor metálico, cefaléia e diarreia. Neste mesmo grupo, os índices de erradicação com o uso prévio de omeprazol, 20 mg/dia por 7 dias, eleva os índices de erradicação para 78 a 89% com redução acentuada de efeitos colaterais (Coelho et al, 1992).

Marshall (1993) ao comentar o possível efeito potencializador dos antibióticos pelo omeprazol, que se daria através do auxílio à penetração do agente antimicrobiano tipo amoxicilina na mucosa gástrica ao ponto de ser capaz de eliminar os *Helicobacter pylori* "sequestrados" nas células parietais, descreve os resultados excelentes de pesquisadores como Bayerdörffer na associação de altas doses de omeprazol com amoxicilina, mas relata que em suas pesquisas na Universidade de Virgínia tem tido resultados desapontadores com este esquema (erradicação abaixo de 50%), embora só o venha utilizando em pacientes refratários.

Partindo do princípio de que a resistência do *Helicobacter pylori* ao metronidazol tem se tornado uma das principais limitações à utilização do esquema tríplice original, Graham et al (1993), ao substituí-lo pela claritromicina, novo macrolídeo com boa ação anti-*Helicobacter pylori*, obteve os seguintes resultados: aderência de 94%, cicatrização das lesões ulcerosas em 6 semanas de 84% e índice de erradicação do *Helicobacter pylori* de 89,5%.

Partindo do senso comum no que se refere ao uso prévio ou simultâneo de anti-ácido aos esquemas antimicrobianos de erradicação do *Helicobacter pylori* em portadores de doença ulcerosa péptica, Hosking et al (1993), em estudos randomizados, demonstraram que as úlceras duodenais cicatrizam mesmo sem supressão ácida, se o *Helicobacter pylori* for erradicado.

Um problema emergente na terapêutica anti-*Helicobacter pylori* é a conduta a ser instituída naquelas situações onde o tratamento empregado mostra-se incapaz de erradicar o microrganismo (Coelho & Castro, 1993).

Marshall (1993) sugere como 1ª opção à falência do esquema triplice com bismuto, tetraciclina e omeprazol, que normalmente usa, a inclusão da eritromicina e, como 2ª opção, altas doses de amoxicilina + omeprazol ou claritromicina + omeprazol.

Como independentemente do regime empregado após a 2ª tentativa terapêutica a eficácia não chega a 50%, nestas situações, ou se orienta a terapêutica por testes de sensibilidade (não facilmente disponíveis na prática clínica), ou se coloca o paciente em tratamento de manutenção com bloqueadores H₂ enquanto se aguarda o desenvolvimento de novos regimes antibacterianos (Coelho & Castro, 1993).

XI - CONSIDERAÇÕES FINAIS:

Segundo Sloane & Cohen (1993) a literatura a respeito do *Helicobacter pylori* está repleta de controvérsias, reinando confusão entre os clínicos no que diz respeito à abordagem correta dos pacientes com doença gastroduodenal associada ao *Helicobacter pylori*, por causa das opiniões conflitantes dos "especialistas". Afirmando que apesar de estarmos perto do final do século XX, continuamos a testemunhar afirmações extravagantes que marcham sob a bandeira da lógica e da opinião especializada, porém não consubstanciada por dados experimentais.

Considerando as dificuldades diagnósticas, a noção clara dos pacientes a serem tratados, a diversidade de esquemas terapêuticos, bem como os custos financeiros e efeitos colaterais deles advindos, torna-se cada vez mais clara a prioridade na prevenção da infecção pelo *Helicobacter pylori*, como aliás deve ser a norma nas doenças infecciosas de maneira geral. Nesta perspectiva, a melhoria global das condições sanitárias, bem como o desenvolvimento de uma vacina capaz de induzir imunidade contra o *Helicobacter pylori* (Chen, Lee, Hazel, 1992) parecem ser alternativas mais adequadas a serem buscadas no sentido de se obter benefícios de impacto na população em geral a médio e longo prazo.

5. MATERIAL E MÉTODO

MATERIAL E MÉTODO

Para estudar o fenômeno da infecção pelo *Helicobacter pylori* no nosso meio estimou-se o tamanho da amostra através da fórmula amostral de Spiegel:

$$n = \frac{z^2 \cdot p \cdot q}{d^2}$$

onde:

n = número de pacientes a serem estudados.

z = variável distributiva na curva normal (= variável normal reduzida) = atribuído valor 1,96 para um intervalo de confiança de 95% (p < 0,05).

p = proporção de positivos (prevalência estimada) = 50% (prevalência estimada de infecção pelo *Helicobacter pylori* na população) (Coelho & Castro, 1993).

q = proporção de negativos = 1-p (50%).

d = diferença entre a prevalência estimada e as variações (limites) aceitáveis (para mais ou para menos), estimada em 10%.

$$n = \frac{1.96^2 \cdot 50 \cdot 50}{10^2}$$

n = tamanho da amostra = 96 pacientes.

Os dados foram colhidos a partir das endoscopias digestivas altas solicitadas sucessivamente ao Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário - UFSC de 29/03/93 a 13/07/93, num total de 105 exames. Um paciente foi excluído da amostra por ser portador de gastrectomia a BII, outro por distúrbio hemorrágico contra-indicando biópsias, 4 por problemas técnicos no processamento de rotina das biópsias no Serviço de Anatomia Patológica e 3 porque não colheram sangue para o teste imunológico.

Cada paciente foi entrevistado previamente ao exame, esclarecido em relação à pesquisa em curso segundo a metodologia constante no projeto aprovado pela Comissão de Ética do HU (ANEXO I), após o que era solicitada sua aceitação.

Uma vez obtido o consentimento, foram anotados em formulário padrão (ANEXO II) os seguintes dados principais: nome, idade, sexo, procedência (ambulatorio, emergência ou unidade de internação), número do prontuário, diagnóstico principal de internação (se definido), principal indicação para a endoscopia, uso atual de anti-ácido (s), uso atual ou até uma semana antes, de antibiótico (s), e uso atual ou até uma semana antes, de AINE.

Todas as endoscopias foram realizadas pelo mesmo grupo de examinadores (4 professores de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde), em sala própria anexa ao ambulatório do Hospital, utilizando-se vídeo-endoscópio ou aparelho convencional marca Olympus - GIF - QW, após jejum de 12 horas e anestesia tópica da orofaringe com xilocaína spray a 10%.

As alterações encontradas em cada exame foram descritas de acordo com os critérios habituais, sendo que em relação à gastrite utilizou-se a nomenclatura própria da Divisão Endoscópica do Sistema Sydney (Castro et al, 1991).

Todos os pacientes foram submetidos a 8 biópsias especificamente para a pesquisa do *Helicobacter pylori*, além daquelas necessárias para firmar o diagnóstico endoscópico de determinadas lesões (por exemplo, lesão ulcerada gástrica).

Para análise histológica foram retirados 4 fragmentos: 2 do antro (um da face anterior e outro da posterior) e 2 do corpo (um da face anterior e outro da face posterior), ambos aproximadamente na parte média da grande curvatura. Os fragmentos eram imediatamente colocados em frascos, devidamente identificados, com formol a 10%.

Dois fragmentos retirados aleatoriamente do antro eram imediatamente colocados em tubo de ensaio com 0,5 mL de caldo de uréia de Christensen modificado (sem glicose, sem peptona e com concentração mais elevada de fenol), preparado segundo McNulty et al (1989).

Dois fragmentos, também retirados aleatoriamente do antro, eram colocados em solução salina isotônica para transporte ao Laboratório para a realização da bacterioscopia pelo Gram e cultura.

Após cada exame, as pinças e aparelhos eram lavados cuidadosamente com água e sabão, segundo rotina do Serviço.

A descrição de cada exame foi devidamente anotada na respectiva ficha do paciente.

As quatro biópsias para exames histopatológico eram encaminhadas ao Serviço de Anatomia Patológica, onde eram processadas de acordo com a rotina do mesmo, sendo submetidos à técnica de coloração pela Hematoxilina- Eosina e também pelo Giemsa. Todas as leituras foram feitas pela mesma patologista, professora do Departamento de Patologia do CCS, sendo o laudo emitido de acordo com a divisão histológica do Sistema Sydney da classificação das gastrites (Castro et al, 1991) [ANEXO III].

O frasco contendo 0,5 mL de caldo de uréia de Christensen modificada com dois fragmentos de mucosa gástrica antral era deixado à temperatura ambiente, na própria sala de endoscopia, e as leituras eram realizadas na primeira, segunda, sexta e vigésima quarta horas, sempre pelo mesmo examinador. Considerou-se como positivo o teste em que houve, neste período, mudança da coloração amarelo-marrom para rosa-vermelho (Massuda & Boyd, 1993).

O material para bacterioscopia e cultura era encaminhado ao Laboratório de Análises Clínicas do HU num prazo não superior a 2 horas, após a sua coleta. Utilizou-se as seguintes variações como meio de transporte: solução salina 0,9% do primeiro ao décimo caso. Solução salina 0,9% (1 fragmento) e placa de Petri com meio Belo Horizonte = BH (outro fragmento): do 11^o ao 54^o caso. Solução salina hipertônica a 4% (1 fragmento) e solução de glicose a 20% (1 fragmento): do 55^o ao 75^o caso. Solução de glicose a 20%: do 76^o ao 96^o caso (Massuda & Boyd, 1993).

Os fragmentos eram submetidos a processo de maceração, após o que a confecção de lâmina específica para coloração pelo Gram e semeadura em meio BH eram realizadas.

O meio de cultura escolhido foi o BH (Queiroz, Mendes, Rocha, 1987), preparado com no máximo 24 hs de antecedência, com a seguinte composição:

- ◆ sangue de carneiro desfibrinado 10% 10 mL
- ◆ vancomicina 6 mg/L
- ◆ anfotericina B 2 mg/L
- ◆ ácido nalidíxico 20 mg/L
- ◆ 2, 3, 5, trifenil tetrazolina (TTC) 40 mg/L
- ◆ ágar cérebro - coração 100 mL

A incubação das placas era feita a 37°C por um período de 7 dias, em ambiente úmido e de microaerofilia, criado segundo técnica de Hernández et al (1992).

Todas as lâminas coradas pelo Gram foram analisadas pela mesma bioquímica do Laboratório de Análises Clínicas do HU, Setor de Microbiologia, sendo o resultado dos exames traduzidos como negativos ou positivos (estes últimos como raros, poucos ou muitos bastonetes gram negativos com características morfológicas do *Helicobacter pylori*).

Todos os pacientes foram submetidos à coleta de sangue por punção venosa utilizando-se sistema vacutainer BD-Becton Dickinson, sem aditivos, no mesmo dia da endoscopia, no Laboratório de Análises Clínicas do HU. Foram retirados 10 mL de cada paciente, sendo que após a coagulação, o sangue era centrifugado a 2.500 r.p.m. por 5 minutos, coletada a parte sérica sem hemólise, fracionada em alíquotas e armazenadas em freezer a -20°C.

Para a execução dos testes sorológicos, os soros foram descongelados lentamente até chegarem à temperatura ambiente.

O método utilizado foi o Enzima Imuno Ensaio de segunda geração Cobas Core *Helicobacter pylori* (Roche), lote/ch - B.50640a, para determinação da presença de anticorpo IgG específico para o *Helicobacter pylori* no soro de cada um dos pacientes examinados.

Empregou-se um sistema semi-automatizado composto de incubadora termostaticada Roche (Cobas EIA - Incubator), série 24 - 1329A, lavador (EIA Washer Roche), série 4831A, e fotômetro (Cobas EIA Photometer - Roche), série 24 - 1255A, a 450 nm. Na programação do fotômetro foi utilizado o recomendado pelo fabricante, com os controles positivos e negativos para a obtenção do "cut off" segundo a fórmula:

$$\text{"cut off"} = (A \times NC + B \times PC) + C ,$$

onde: A = 1,0 B = 0,0 e C = 0,070

Foi respeitado para análise um limite de segurança ("border-line") de $\pm 10\%$.

FUNDAMENTOS DO TESTE:

Antígenos purificados de *Helicobacter pylori* são adsorvidos (fixados) sobre uma pérola (suporte). Os soros dos pacientes em diluições de 1:369 são incubados com o antígeno durante 15 minutos a 37°C em regime de agitação constante. Neste processo, caso existam no soro de um determinado paciente IgGs específicas anti-antígeno purificado do *Helicobacter pylori*, haverá a fixação anticorpo-antígeno. Faz-se a seguir, lavagens por 3 vezes de cada tubo com água deionizada utilizando-se volumes de 3 a 5 mL. Após este procedimento, o material é incubado com soro com anticorpo anti-IgG humano conjugado com peroxidase por 15 minutos a 37°C e em agitação constante. São feitas novas lavagens (3 vezes) com água deionizada, utilizando-se também volumes de 3 a 5 mL. A seguir, incuba-se o material com tetrametilbenzidina (TMB), 5 mmol, em substrato tamponado, por 15 minutos, a 37°C, com agitação constante. Após, interrompe-se a reação com ácido sulfúrico a 5% (interrompe a ação da enzima - peroxidase - sobre o TMB - substrato, por alteração do pH). Determina-se, então, absorbâncias em comprimento de onda de 450 nm.

A intensidade da reação peroxidase - anti - peroxidase, traduzida pela maior ou menor coloração no tubo de ensaio, é diretamente proporcional à quantidade de IgG anti - *Helicobacter pylori* existente no soro do paciente examinado.

Para a caracterização da positividade ou negatividade do teste imunológico, utilizou-se os seguintes valores de referência:

H.PYLORI

- ♦ positivos > 10% do "cut off"
- ♦ negativos < 10% do "cut off"
- ♦ "border-line" = 10% > ou < que o "cut off"

OBS: para efeitos práticos, os exames "border-lines" foram considerados negativos.

Todos os exames foram realizados pelo mesmo bioquímico, professor do Departamento de Análises Clínicas - CCS - UFSC, em três diferentes etapas, a saber:

- ♦ 1ª etapa: data 24/05/93. "Cut off" = 0,107. 1º ao 34º caso.
- ♦ 2ª etapa: data 28/06/93. "Cut off" = 0,102. 35º ao 79º caso.
- ♦ 3ª etapa: data 15/09/93. "Cut off" = 0,095. 80º ao 96º caso.

Exemplos de interpretação:

- ♦ Caso 1: "cut off" = 0,107. Leitura do teste = 1.533.
Conclusão: soro reagente (positivo).
- ♦ Caso 2: "cut off" = 0,107. Leitura do teste = 0,034.
Conclusão: soro não reagente (negativo).

- ◆ **Caso 3: "cut off" = 0,107. Leitura do teste = 0,117.**

Conclusão: "border-line" (negativo).

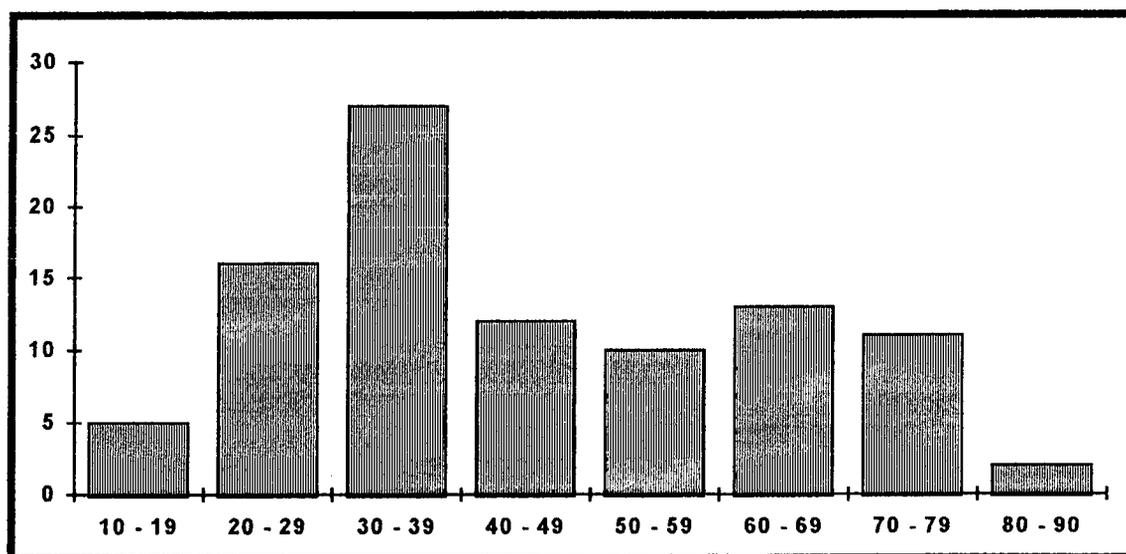
Após todos os exames terem sido completados, seus resultados foram devidamente anotados no respectivo formulário de cada paciente, o que serviu de subsídio para a criação de um Banco de Dados no "software" Epi.Info 5 (ANEXO IV), a partir do qual se desenvolveu todo o tratamento estatístico da pesquisa.

RESULTADOS

RESULTADOS

A idade média da amostra estudada foi de 44,61 anos (extremos situados entre 16 e 82 anos), com desvio padrão de $\pm 18,19$ anos.

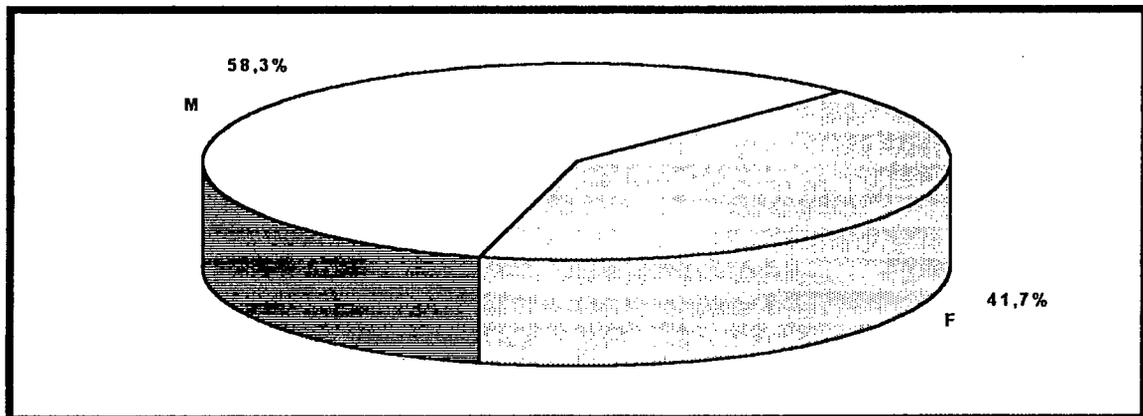
GRÁFICO I: Distribuição dos pacientes conforme a idade



O gráfico I, mostra a distribuição da frequência das idades agrupadas em intervalos de 10/10 anos.

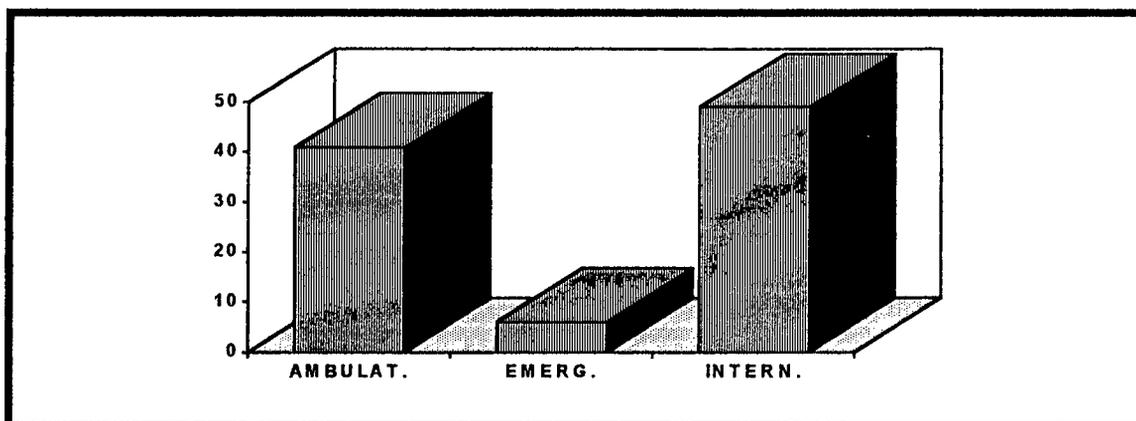
É interessante registrar que 48 pacientes situam-se numa faixa etária abaixo de 40 anos e, conseqüentemente, 48 encontram-se acima desta referência (mediana = 40). Isto demonstra uma distribuição razoavelmente homogênea da amostra, propícia para estudar o fenômeno da infecção pelo *Helicobacter pylori*.

GRÁFICO II: Distribuição dos pacientes conforme o sexo.



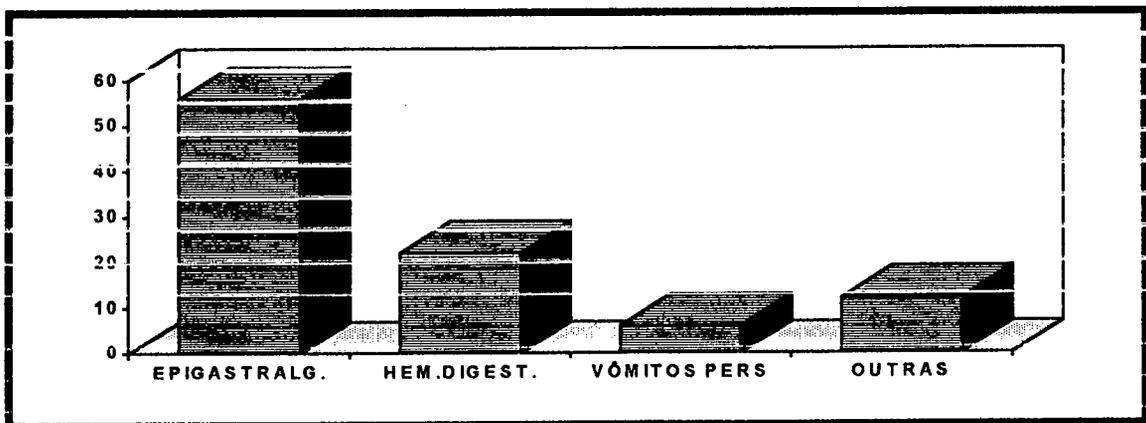
O gráfico mostra a distribuição dos pacientes por sexo, evidenciando um predomínio dos homens (56 - 58,3%) em relação às mulheres (40 - 41,7%).

GRÁFICO III: Distribuição dos pacientes conforme sua procedência.



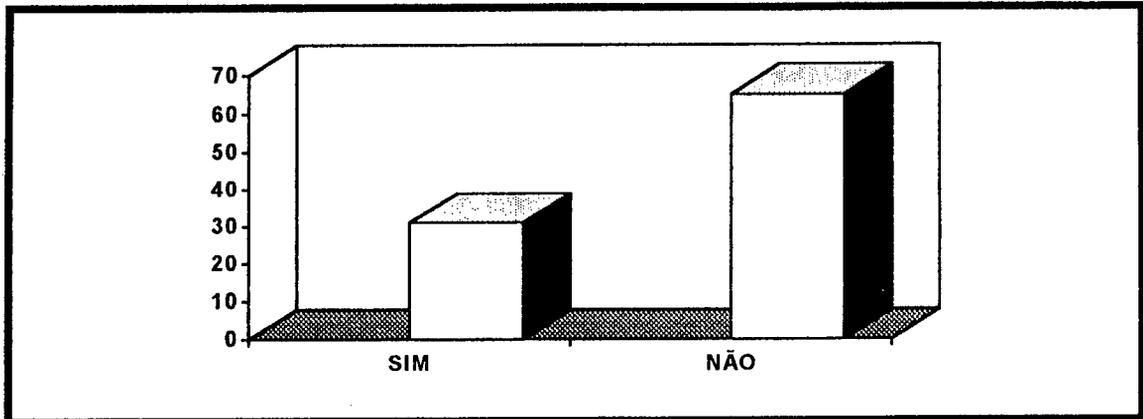
O gráfico III mostra a procedência dos pacientes em relação ao local da solicitação do exame endoscópico, demonstrando que a maioria deles eram provenientes das Unidades de Internação (49 - 51%). Em segundo lugar tivemos os pacientes procedentes dos diversos ambulatórios do H.U. (41 - 42,7%) e em terceiro, os pacientes procedentes do Serviço de Emergência (6 - 6,3%).

GRÁFICO IV: Distribuição dos pacientes segundo a principal indicação para o exame endoscópico.



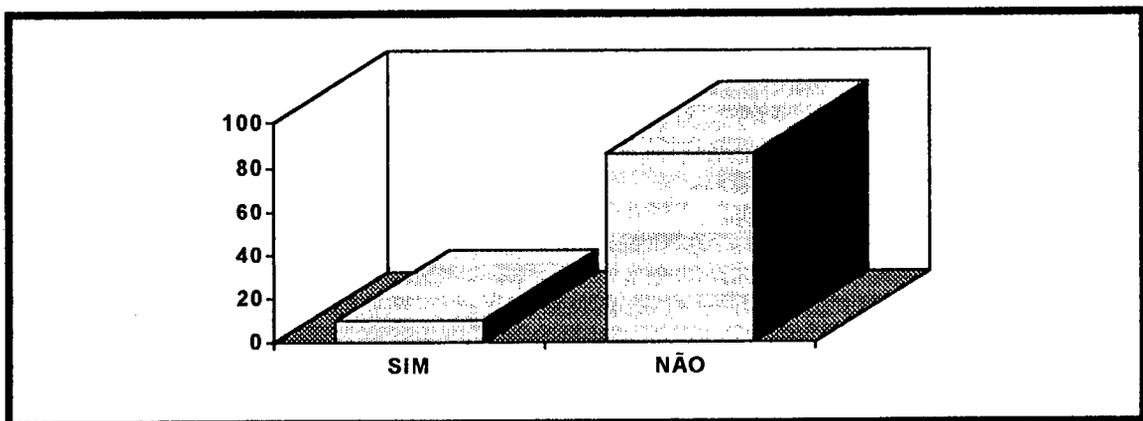
O gráfico IV apresenta as principais indicações para as solicitações dos exames endoscópicos, por paciente. Predominaram as indicações por epigastralgia (56 - 58,3%), seguido pela hemorragia digestiva (22 - 22,9%) e vômitos persistentes (6 - 6,3%). No item "outras", foram incluídas as seguintes indicações: pesquisa de varizes esofageanas (4), pirose (3), disfagia (3), pesquisa de corpo estranho (1) e investigação de massa epigástrica (1).

GRÁFICO V: Distribuição dos pacientes segundo o uso de anti-ácido.



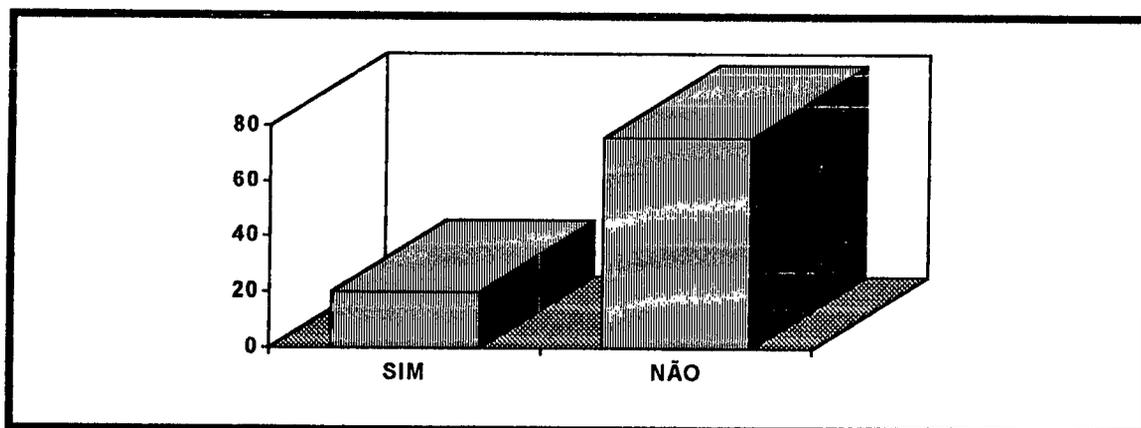
O gráfico V mostra que 31 pacientes (32,3%) estavam em uso de anti-ácido quando da realização da endoscopia.

GRÁFICO VI: Distribuição dos pacientes segundo o uso de antibiótico.

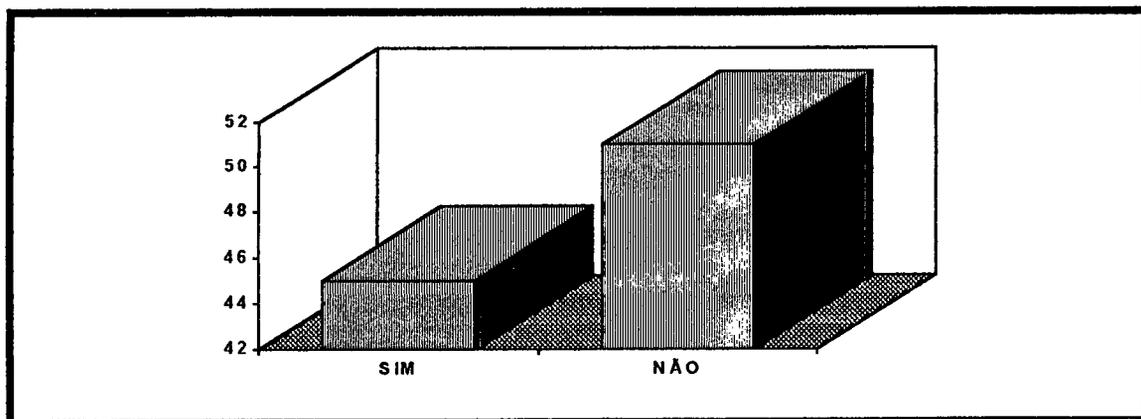


O gráfico demonstra que 10 pacientes (10,4%) estavam em uso de antibiótico no dia da endoscopia, ou pelo menos nos sete dias que a antecederam.

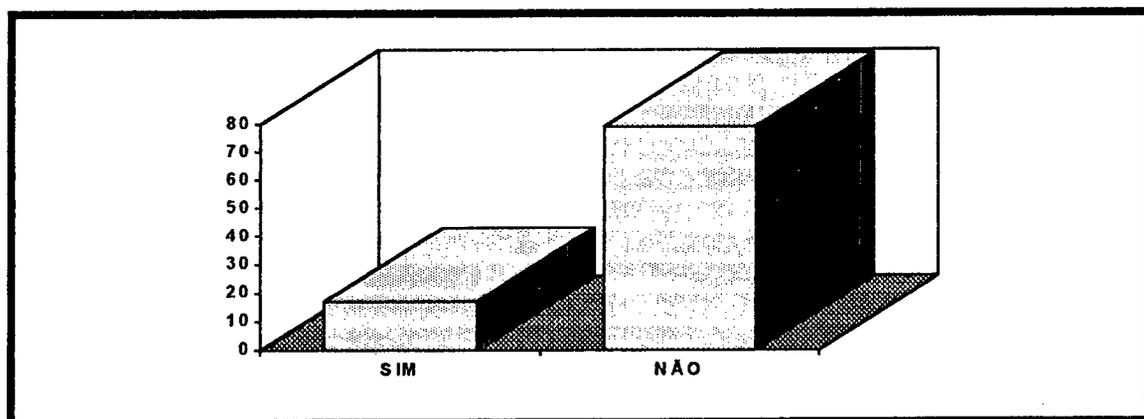
GRÁFICO VII: Distribuição dos pacientes conforme o uso de anti-inflamatório não esteróide.



O gráfico VII evidencia que 20 (20,8%) pacientes estavam em uso de anti-inflamatório não esteróide no dia da endoscopia, ou pelo menos nos sete dias que a antecederam.

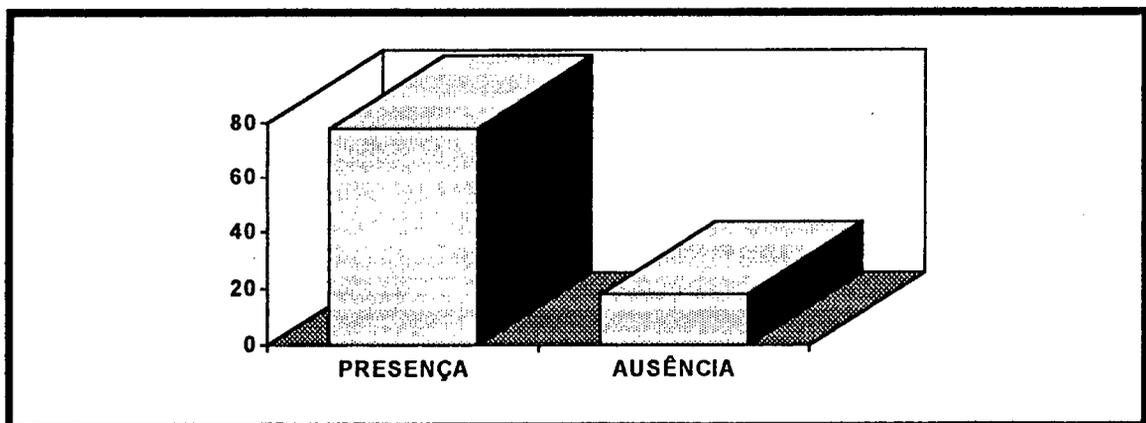
GRÁFICO VIII: Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de gastrite à endoscopia.

O gráfico VIII mostra que o número de pacientes que tiveram diagnóstico de gastrite através da endoscopia foi de 45 (46,9%), sendo 18 casos do antro, 4 casos do corpo e 23 casos de pangastrite.

GRÁFICO IX: Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de doença ulcerosa péptica.

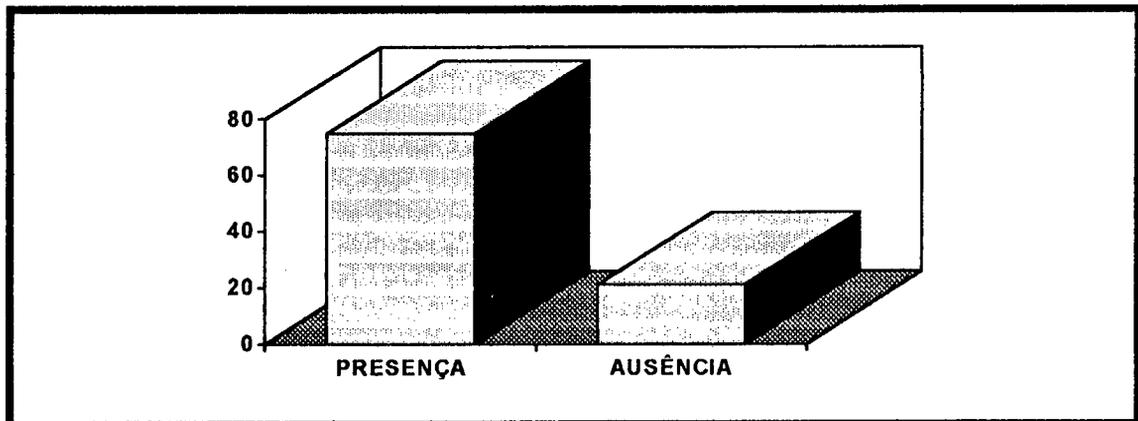
O gráfico IX evidencia que dos pacientes estudados, 17 (17,7%) foram considerados como portadores de doença ulcerosa péptica (gástrica e/ou duodenal). Destes, 11 tinham lesão em atividade, e 6 apresentavam passado de doença ulcerosa, alguns com vários tratamentos anteriores, além de deformidade antro-pilórica e/ou bulbar à endoscopia.

GRÁFICO X: Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de gastrite à histopatologia.

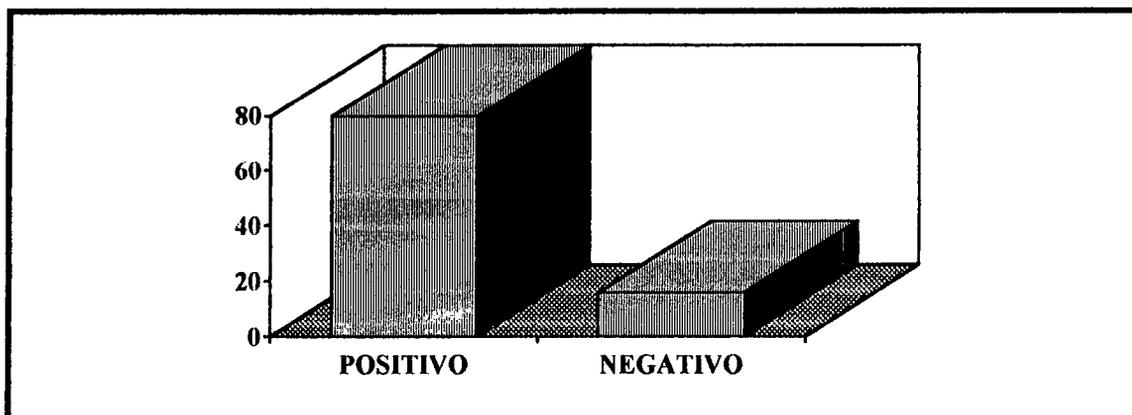


O gráfico X demonstra que 78 (81,3%) pacientes tiveram o diagnóstico de gastrite ao exame histopatológico, sendo 22 no antro, 4 no corpo e 52 pan-gastrite.

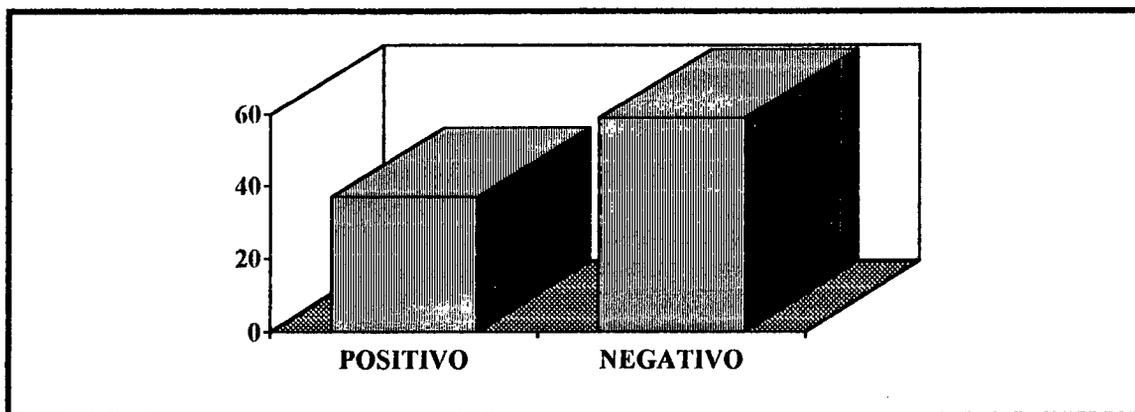
GRÁFICO XI: Distribuição dos pacientes segundo o diagnóstico de *Helicobacter pylori* à histopatologia.



O gráfico XI mostra que o *Helicobacter pylori* foi encontrado em 75 (78,1%) dos pacientes no exame histopatológico utilizando-se a coloração pelo Hematoxilina - Eosina e Giemsa, seja no antro e/ou no corpo.

GRÁFICO XII: Distribuição dos pacientes conforme o teste imunológico.

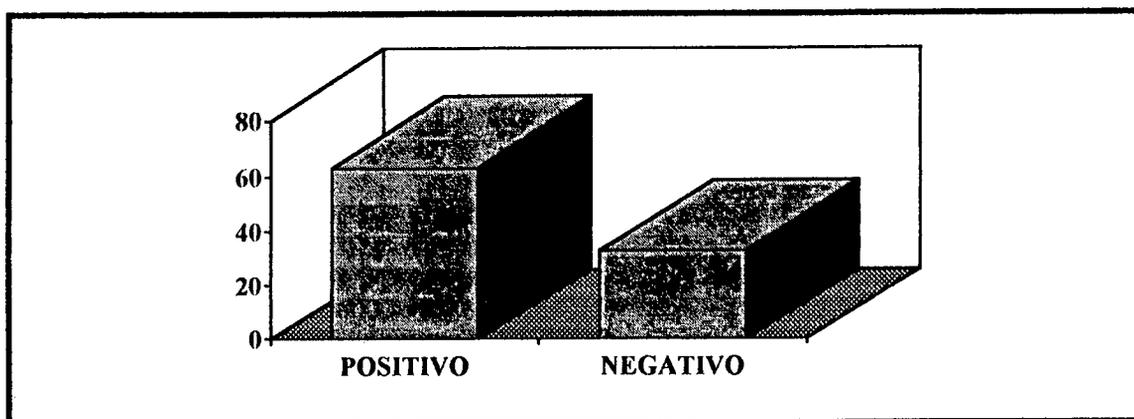
O gráfico XII demonstra que em 80 (83,3%) pacientes o teste imunológico (IgG) foi positivo.

GRÁFICO XIII: Distribuição dos pacientes segundo a bacterioscopia pelo Gram.

O gráfico XIII evidencia que 37 (38,5%) pacientes tiveram a bacterioscopia pelo Gram positiva.

OBS: As culturas para o *Helicobacter pylori* foram uniformemente negativas em todos os 96 pacientes.

GRÁFICO XIV: Distribuição dos pacientes segundo o teste da urease.



O gráfico XIV demonstra que 63 (65,6%) pacientes tiveram teste da urease positivo.

TABELA I: Associação entre o diagnóstico endoscópico e histopatológico de gastrite.

GASTRITE (ENDOSCOPIA)	GASTRITE (HISTOPATOLOGIA)		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	38	7	45
AUSENTE	40	11	51
TOTAL	78	18	96

A tabela I, mostra que não existiu associação entre o diagnóstico endoscópico de gastrite e o achado histopatológico da mesma.

$$(X^2 = 0,57 \text{ e } p = 0,45)$$

TABELA II: Associação entre a presença do *Helicobacter pylori* e o achado de gastrite à histopatologia.

GASTRITE (HISTOPATOLOGIA)	<i>Helicobacter pylori</i>		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	68	10	78
AUSENTE	7	11	18
TOTAL	75	21	96

H.PYLORI

A tabela II demonstra o alto grau de associação entre a presença do *Helicobacter pylori* no exame histopatológico e a ocorrência de gastrite no mesmo.

$$(X^2 = 16,96 \text{ e } p = 0,000007)$$

TABELA III: Associação entre o achado do *Helicobacter pylori* à histopatologia e o diagnóstico de doença ulcerosa péptica à endoscopia.

DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA	<i>Helicobacter pylori</i>		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
PRESENTE	16	1	17
AUSENTE	59	20	79
TOTAL	75	21	96

A tabela III demonstra que não existiu uma associação direta entre o achado do *Helicobacter pylori* no exame histopatológico e a ocorrência de doença ulcerosa péptica à endoscopia.

$$(X^2 = 2,06 \text{ e } p = 0,1 \text{ com a correção de Yates})$$

No entanto fica evidenciado que dos 17 pacientes com doença ulcerosa péptica, 16 (94,1%) eram portadores do *Helicobacter pylori* no exame histopatológico.

TABELA IV: Associação entre o diagnóstico de *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e o teste imunológico.

TESTE IMUNOLÓGICO	<i>Helicobacter pylori</i>		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
POSITIVO	70	10	80
NEGATIVO	5	11	16
TOTAL	75	21	96

A tabela IV evidencia o alto grau de associação entre o teste imunológico e o exame histopatológico na detecção do *Helicobacter pylori*.

$$(X^2 = 24,69 \text{ e } p = 0,000009)$$

Tomando como "Gold Standard" o achado do *Helicobacter pylori* no exame histopatológico, podemos fazer a seguinte análise em relação ao teste imunológico:

- ◆ sensibilidade = $70/75 = 93,3\%$
- ◆ especificidade = $11/21 = 52,3\%$
- ◆ valor preditivo positivo (VPP) = $70/80 = 87,5\%$
- ◆ valor preditivo negativo (VPN) = $11/16 = 68,7\%$
- ◆ acurácia = $81/96 = 84,3\%$

TABELA V: Associação entre o diagnóstico de *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e a bacterioscopia pelo Gram.

BACTERIOSCOPIA PELO GRAM	<i>Helicobacter pylori</i>		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
POSITIVO	36	1	37
NEGATIVO	39	20	59
TOTAL	75	21	96

A tabela V mostra razoável grau de associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histológico e a bacterioscopia pelo Gram.

$$(\chi^2 = 12,95 \text{ e } p = 0,0003)$$

Utilizando-se o exame histopatológico para o diagnóstico do *Helicobacter pylori* como referência ("Gold Standard"), podemos fazer a seguinte análise em relação à bacterioscopia pelo Gram:

- ◆ sensibilidade = $36/75 = 48,0\%$
- ◆ especificidade = $20/21 = 95,2\%$
- ◆ VPP = $36/37 = 97,2\%$
- ◆ VPN = $20/59 = 33,8\%$
- ◆ acurácia = $56/96 = 58,3\%$

TABELA VI: Associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e o teste da urease.

TESTE DA UREASE	<i>Helicobacter pylori</i>		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
POSITIVO	63	0	63
NEGATIVO	12	21	33
TOTAL	75	21	96

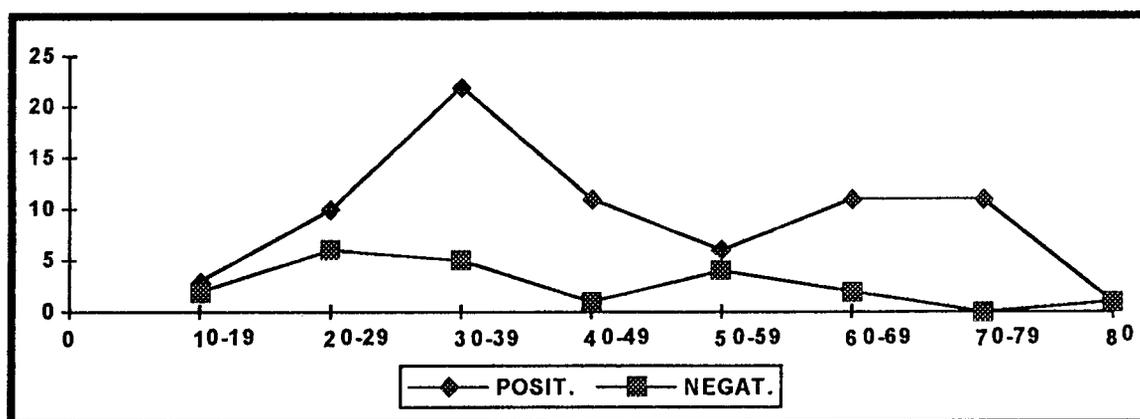
A tabela VI demonstra, o altíssimo grau de concordância entre a positividade do teste da urease e a presença do *Helicobacter pylori* no exame histopatológico.

($\chi^2 = 51,32$ e $p = 0,00000000...$)

Tomando-se como referência o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico ("Gold Standard"), podemos fazer a seguinte análise em relação ao teste da urease:

- ◆ sensibilidade = $63/75 = 84,0\%$
- ◆ especificidade = $21/21 = 100,0\%$
- ◆ VPP = $63/63 = 100,0\%$
- ◆ VPN = $21/33 = 63,6\%$
- ◆ acurácia = $84/96 = 87,5\%$

GRÁFICO XV: Distribuição dos pacientes *Helicobacter pylori* positivos e negativos à histopatologia e as respectivas idades.



O gráfico XV demonstra uma distribuição razoavelmente homogênea dos casos positivos e negativos do *Helicobacter pylori* em relação às diferentes faixas etárias. Observa-se, no entanto, que após os 50 anos há uma tendência a uma maior proporção de casos positivos em relação aos negativos (29:7 = 4,1:1). Até os 50 anos, esta proporção é menor (46:14 = 3,2:1).

TABELA VII: Associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* e o sexo.

SEXO	<i>Helicobacter pylori</i>		TOTAL
	PRESENTE	AUSENTE	
FEMININO	33	7	40
MASCULINO	42	14	56
TOTAL	75	21	96

A tabela acima demonstra que não existiu associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* ao exame histopatológico e o sexo dos pacientes.

$$(X^2 = 0,77 \text{ e } p = 0,38)$$

7. DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

É definitivamente surpreendente que hoje estejamos discutindo a gastrite, a doença ulcerosa péptica e mesmo o câncer gástrico como doenças de etiologia predominantemente infecciosa. Como referem Graham & Go (1993), *"o inimaginável aconteceu e a comunidade gastroenterológica está agora se esforçando para assimilar estes novos conhecimentos e utilizá-los na prática"*.

Ora, a ciência deve alicerçar-se na verdade científica. Esta, no entanto, freqüentemente é incompleta ou transitória, pois na sua concepção estão envolvidos uma série de fatores objetivos e subjetivos, nem sempre perfeitamente mensuráveis num determinado intervalo de tempo. O que freqüentemente observamos é que a verdade incompleta é não raramente substituída pelo dogma. Este, se por um lado gera aparente segurança, por outro lado susta o desenvolvimento de novos experimentos que lhe são contrários, interrompendo o verdadeiro objetivo da ciência, ou seja, a busca incessante da verdade.

A história do *Helicobacter pylori* está permeada de vários destes aspectos mencionados. É preciso entender o ceticismo que seu papel na etiopatogênese das principais gastroduodenopatias ainda desperta. Na realidade a etiologia predominantemente microbiana das mesmas rompe com conceitos secularmente dogmatizados. É preciso também que se entenda que não se está atuando exclusivamente com ciência. O fato, por exemplo, da doença ulcerosa péptica acometer aproximadamente 10% da população, significa que existe montado um formidável aparato clínico, diagnóstico e terapêutico para assisti-la, movimentando recursos astronômicos. A descoberta de que o *Helicobacter pylori* é o principal responsável pela mesma, determinou não só uma mudança de atitude clínica, mas também uma transformação de todo o aparato tecnológico envolvido no seu diagnóstico e principalmente em mudanças de condutas terapêuticas, com reflexos diretos na poderosa indústria farmacêutica.

É necessário que se dimensione precisamente as características da infecção pelo *Helicobacter pylori* sob pena de, por incorporação e propagação de conhecimentos inadequados, anular o significativo avanço científico que sua descoberta representou e representa.

Em primeiro lugar, é central a questão do domínio preciso dos métodos diagnósticos atualmente disponíveis para detectar a infecção pelo *Helicobacter pylori*. É necessário conhecer as suas potencialidades e limitações, bem como os custos deles decorrentes.

Em segundo lugar é urgente o delineamento do perfil epidemiológico da infecção, inclusive do ponto de vista regional, para que se possa conhecer com precisão sua magnitude, transcendência e vulnerabilidade.

Decorrente destes dois primeiros pontos, surge logicamente o terceiro. Quem tratar? Se a magnitude da infecção atinge aproximadamente 50% da população do planeta, é impossível imaginar que se vá tratar todos os casos de pacientes *Helicobacter pylori* - positivos, mesmo porque não existem recursos disponíveis para tanto. Não se pode esquecer que a transcendência deste tipo de infecção, entendida como a capacidade de provocar dano ou mesmo óbito, embora não desprezível, é muito menor do que a magnitude da mesma. Também que sua vulnerabilidade, em termos globais, não será atingida significativamente por medidas individualizadas (antibioticoterapia, por exemplo), mas sim por medidas profiláticas abrangentes, que no caso da infecção pelo *Helicobacter pylori* incluem melhorias sócio-econômico-sanitárias (Mégraud & Lamouliatte, 1992) e o desenvolvimento de vacina específica (Chen, Lee, Hazell, 1992/ Czinn, Cai, Nedrud, 1992).

Individualizando a questão, é tão insensato tratar com antibióticos um simples portador do *Helicobacter pylori*, como prescrever esquema tríplice para todo paciente no Brasil com PPD reator.

Nesta perspectiva, assim como a fórmula de Rich⁶ (Gutierrez et al, 1991) dimensionou a interação dos vários fatores envolvidos na etiopatogênese da tuberculose, é necessário que se procure fazer o mesmo em relação à infecção pelo *Helicobacter pylori*.

O delineamento clínico-epidemiológico da presente pesquisa reflete um estudo transversal, descritivo, com aferição simultânea da presença do *Helicobacter pylori* (fator central de estudo) e dos efeitos clínicos por ele determinados.

Assim como nos estudos iniciais estruturados para estabelecer as características principais da infecção pelo *Helicobacter pylori* em indivíduos submetidos à endoscopia digestiva alta, esta pesquisa procura responder questões regionais fundamentais em relação à mesma, principalmente no que se refere aos métodos diagnósticos, prevalência e relação entre a presença da bactéria e as principais gastroduodenopatias diagnosticadas. A partir destes conhecimentos é que se abrem perspectivas para pesquisas mais abrangentes, seja do ponto de vista epidemiológico, seja do ponto de vista terapêutico.

As principais indicações para as endoscopias na presente pesquisa foram a "epigastralgia" (58,3%) e a "hemorragia digestiva" (22,9%), que na realidade se constituem nas grandes causas para a realização das mesmas.

H.PYLORI

⁶A fórmula de Rich estabelece que a lesão orgânica (L) seria diretamente proporcional ao número de bacilos ou inóculo (I), à virulência dos mesmos (V) e à hipersensibilidade do organismo (H), e inversamente proporcional à soma das resistências natural (RN) e adquirida (RA), multiplicadas pela ação dos fármacos (F = tuberculostáticos).

A caracterização da realização da pesquisa em pacientes efetivamente sintomáticos digestivos é de fundamental importância, uma vez que neste tipo de população espera-se uma prevalência mais elevada. Isto decorre da maior probabilidade desses indivíduos serem portadores de gastroduodenopatias, principalmente gastrite, doença ulcerosa péptica e câncer gástrico, nosologias que sabidamente apresentam alto percentual de prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori*.

Embora não se tenha analisado com precisão o perfil sócio-econômico dos pacientes submetidos aos exames, a grande maioria deles pode ser considerada de padrão baixo. Isto decorre do fato do HU - UFSC atender principalmente a pacientes procedentes das faixas mais carentes da sociedade catarinense, principalmente da região da Grande Florianópolis.

Para o diagnóstico definitivo da presença ou ausência da infecção, utilizou-se o exame histopatológico ("Gold-Standard" ou "Padrão-Ouro"). As razões para o estabelecimento de tal conduta foram:

- ♦ A experiência no meio com o método.
- ♦ Utilização de duas técnicas de coloração em cada biópsia realizada, quais sejam Hematoxilina - Eosina e Giemsa.
- ♦ A possibilidade de avaliar simultaneamente a consequência primária da ação patogênica bacteriana, isto é, a gastrite.

- ♦ A realização e análise de quatro biópsias, sendo duas no antro e duas no corpo, garantindo ampla representatividade da mucosa gástrica, praticamente eliminando a possibilidade de falso-negativos pela eventual distribuição focal ou segmentar da bactéria.
- ♦ A possibilidade de rever a qualquer momento as lâminas confeccionadas, utilizando o tempo necessário de análise para um diagnóstico seguro.

Creemos que estes itens preenchem os critérios arrolados por Barthel & Everett (1990), para a caracterização do exame histopatológico como "Gold-Standard" no diagnóstico da infecção pelo *Helicobacter pylori*.

Em 75 (78,1%) dos 96 pacientes estudados, foi encontrado o *Helicobacter pylori* no exame histopatológico nas biópsias do antro e/ou do corpo. Esta percentagem é similar àquela encontrada por Coelho et al (1987) em estudo similar no Hospital das Clínicas em Belo Horizonte (40 positivos em 51 pacientes examinados = 78,4%). Igualmente, Ferrari Jr. et al (1989), na Escola Paulista de Medicina, na cidade de São Paulo, encontraram positividade em 77% dos 117 pacientes estudados. A excepcional semelhança dos números, em diferentes regiões, permite inferir que provavelmente eles representem a verdadeira prevalência da infecção no Brasil em pacientes com sintomas digestivos atendidos nos Serviços de Endoscopia dos Hospitais Universitários.

No Peru (Lima), também em pacientes com sintomas relacionados ao trato digestivo proximal, a prevalência foi de 84% (Ramirez-Ramos, 1993). Na Austrália (Perth), 59% (Warren & Marshall, 1984). Na Inglaterra: Manchester, 62% (Jones, Lessels, Eldridge, 1984) e Londres, 52% (Coelho et al, 1989). Na Nova Zelândia (Auckland), 46% (Morris et al, 1989). No Japão, até 84% (Editorial The Lancet, 1985).

Dooley (1989), em Los Angeles, em pacientes assintomáticos do ponto de vista digestivo, combinando exames dependentes da endoscopia com teste imunológico, encontrou prevalência de 32% em 113 pacientes estudados. Já Graham et al (1991), em Houston, utilizando a combinação de teste imunológico com teste respiratório [^{13}C], encontraram prevalência de 52% em 485 voluntários assintomáticos.

De maneira geral se aceita atualmente que nos países desenvolvidos a prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* situa-se em torno de 50%, enquanto que nos países em desenvolvimento as taxas são variáveis, embora normalmente acima desse valor, não sendo raro encontrar em alguns deles prevalência em torno de 90% (Sack & Gyr, 1993).

A associação entre a presença do *Helicobacter pylori* e a ocorrência de gastrite à histopatologia demonstrou-se absolutamente consistente ($X^2 = 16,96$ e $p < 0,000007$). Isto reforça o conceito atual, largamente aceito, de que o *Helicobacter pylori* é, de forma inequívoca, o principal agente etiológico da gastrite crônica superficial (Dooley, 1993a/ Robert & Weinstein,

1993/ Laine, 1993). Warren & Marshall (1984) encontraram gastrite em 55 de 57 biópsias que demonstraram o *Helicobacter pylori*. No Brasil, Coelho et al (1987) relataram a presença de gastrite crônica antral em todos os pacientes *Helicobacter pylori* positivos. Também Ferrari Jr. et al (1989) demonstraram 84,7% de ocorrência de gastrite em portadores de *Helicobacter pylori*. No presente estudo, 68 (90,6%) dos 75 pacientes *Helicobacter pylori* positivos tinham gastrite concomitante.

Sabe-se que a endoscopia é um método pouco seguro para o diagnóstico de gastrite (Sauerbruch et al, 1984), que a confirmação histológica da inflamação da mucosa é obtida em somente 60 a 80% dos pacientes com aparência endoscópica de gastrite, e que, em contrapartida, em mais de dois terços dos pacientes considerados endoscopicamente normais se observam gastrites superficial crônica ou atrófica crônica (Massuda & Boyd, 1993).

Como era de se esperar, na presente pesquisa não existiu associação estatística entre os achados endoscópicos e histológicos de gastrite ($\chi^2 = 0,57$ e $p = 0,45$).

Assim, considerando a estreita associação entre gastrite e *Helicobacter pylori* ao exame histopatológico e a não correlação entre a aparência endoscópica de gastrite e a sua presença efetiva, conclui-se naturalmente que o aspecto endoscópico não pode de forma alguma ser tomado como parâmetro para afirmar ou afastar a presença do *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica.

Ao analisarmos os dados decorrentes do cruzamento da presença do *Helicobacter pylori* com a presença de doença ulcerosa péptica, observa-se que, ao contrário da gastrite, não há uma associação direta ($\chi^2 = 2,06$ e $p = 0,1$). Isto porque muitos pacientes que eram *Helicobacter pylori* positivos (59) não tinham doença ulcerosa péptica à endoscopia. Em outras palavras, significa que não basta simplesmente ser portador da bactéria para ter úlcera, mas além disso existe necessidade da ação de outros fatores, endógenos ou exógenos. Schubert et al (1993) ao analisarem 1088 pacientes através de endoscopia estimaram que a presença de *Helicobacter pylori* aumenta em 4,2 vezes o risco para o desenvolvimento de úlcera duodenal ou úlcera gástrica, sendo de todos os fatores envolvidos na ulcerogênese, o mais importante. Na amostra estudada, dos 17 pacientes com doença ulcerosa péptica, a bactéria estava presente em 16 (94,1%). O único caso em que o *Helicobacter pylori* estava ausente ao exame histopatológico era um paciente diabético de 35 anos, com história de úlcera péptica duodenal submetido a vários tratamentos clínicos, inclusive esquema antibiótico anti-*Helicobacter pylori* há 6 meses. Na endoscopia havia estenose pilórica e o teste imunológico foi positivo. Assim, virtualmente 100% dos pacientes tinham a bactéria. É importante ressaltar também que todos os 17 pacientes com doença ulcerosa péptica tinham gastrite ao exame histopatológico, confirmando a antiga afirmação de Whitehead de que "úlcera e gastrite estão invariavelmente presentes no mesmo estômago".

Em linguagem epidemiológica podemos afirmar que o *Helicobacter pylori* é condição necessária e suficiente para causar gastrite. Já em relação à doença ulcerosa péptica, a bactéria é condição necessária, mas não suficiente. Ao que tudo indica, esta necessidade se faz exatamente em

função da gastrite que determina. Esta, por sua vez, serviria de substrato a partir do qual outros fatores atuariam determinando somente em alguns indivíduos doença ulcerosa, ou mesmo câncer gástrico. Os motivos porque muitos têm gastrite e poucos doença ulcerosa (e câncer gástrico) têm sido motivo de acirradas discordâncias. Têm sido intensamente valorizadas as diferentes características das diversas cepas do *Helicobacter pylori* na sua capacidade de promover dano adicional à gastrite⁷. Com outra visão, Lee (1993) recentemente colocou que: *"não há cepas distintas de Helicobacter pylori capazes de promover ulcerogênese. Sei que esta visão é controversa, porém tem sido nela que tenho acreditado por muitos anos. Não estou dizendo que o Helicobacter pylori não é um patógeno... minha afirmação é que todas as cepas de Helicobacter pylori têm a habilidade de induzir ulceração se outras condições são oferecidas..."*.

Parece lógico que, como em outras doenças infecciosas, no caso da doença ulcerosa péptica, a mesma seja resultante do produto das características do agente infeccioso pelas características do hospedeiro infectado.

Sabe-se que o bacilo de Koch é absolutamente necessário para um indivíduo desenvolver tuberculose, mas não significa que por si só seja condição suficiente. Depende de diferentes fatores relacionados ao microrganismo e ao hospedeiro, dimensionados através da fórmula de Rich. Nem todo indivíduo infectado pelo vibrião colérico tem manifestações de cólera. Da mesma forma, não se pode esperar que a infecção pelo *Helicobacter pylori* sempre cause úlcera ou câncer gástrico.

H.PYLORI

⁷Vcr REVISÃO DA LITERATURA, ítem "FATORES DE COLONIZAÇÃO E MECANISMOS PATOGÊNICOS", p. 41

Outro aspecto que merece ser enfatizado é a caracterização da gastrite como fator de risco para desenvolvimento de úlcera péptica. Para provar esta relação Sipponen et al (1990) desenvolveram pesquisa com as seguintes características e resultados:

- ♦ 454 pacientes ambulatoriais com queixas digestivas foram submetidos à endoscopia com biópsias de antro e corpo, no 1º semestre de 1979.
- ♦ 321 (71%) apresentavam gastrite e 133 (29%) não.
- ♦ Ao longo dos dez anos seguintes, 34 pacientes (11%) portadores de gastrite desenvolveram doença ulcerosa péptica (18 duodenais, 5 pilóricas, 7 antrais e 4 de incisura angular ou de corpo), sendo que somente 1 paciente (0,8%) sem gastrite desenvolveu úlcera ($p < 0,001$).

Em relação ao fato das culturas da presente pesquisa terem sido uniformemente negativas, podemos levantar as seguintes explicações:

- ♦ Inexperiência do laboratório em cultivar o *Helicobacter pylori*.
- ♦ Exigências naturais do microrganismo para crescimento em cultura (Barthel & Everett, 1990).
- ♦ Incorreções eventuais na preparação do meio de cultura Belo Horizonte, na semeadura ou na incubação em microaerofilia.
- ♦ Problemas com o meio de transporte.
- ♦ Uso de xilocaina na endoscopia, assim como uso de antibióticos e anti-ácidos por alguns pacientes (Marshall et al, 1985b).

A realidade é que a associação de alguns destes itens poderia justificar a negatividade da cultura em muitos pacientes, mas não em todos. Mesmo porque a bactéria foi cultivada nas condições propostas em quatro de dez pacientes no estudo piloto que precedeu a realização da presente pesquisa. A negatividade sistemática da cultura é que determinou a variação nos meios de transporte da Sala de Endoscopia para o Laboratório. Em resumo, ficou-se sem saber os motivos que definitivamente explicassem a falência no cultivo da bactéria.

Já o teste imunológico mostrou-se positivo em 80 (83,3%) dos 96 pacientes estudados e quando correlacionado ao diagnóstico do *Helicobacter pylori* pela histopatologia mostrou excepcional concordância ($X^2 = 24,69$ e $p = 0,000009$). Este resultado deve-se à excelência do kit utilizado (Denis et al, 1993/ Mégraud, 1993b), à excelência dos equipamentos empregados e à ótima experiência do Laboratório na realização de exames em que a metodologia de enzima-imuno-ensaio é empregada.

Utilizando-se a presença ou ausência do *Helicobacter pylori* à histopatologia, observou-se que o teste imunológico apresentou uma sensibilidade de 93,3%, que pode ser considerada excelente. Em 5 (6,0%) casos em que a bactéria estava presente, o teste imunológico foi negativo (falso-negativo). Isto tem sido relatado por outros pesquisadores. Glupczynski et al, apud Mégraud (1993b), numa série de 660 pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori* endoscopicamente provada, encontraram 12 pacientes (1,9%) que não tinham resposta imunológica sistêmica. Crabtree et al (1991), encontraram resposta sorológica negativa em 10 de 160 (6,2%) pacientes com biópsia positiva para *Helicobacter pylori*. A explicação mais plausível para esta situação é a de que

alguns pacientes não conseguiriam montar uma resposta imunológica sistêmica, pelo menos de forma duradoura, ou a sensibilidade dos testes não seria suficientemente precisa para detectá-la. Wyatt et al (1992), atribuem o fato principalmente à idade avançada. Já Crabtree et al (1991), além da idade avançada, mencionam a possibilidade de ainda não haver resposta imunológica no estágio inicial da infecção. Em relação aos cinco casos com resposta imunológica negativa (ou não detectável) da presente pesquisa observamos:

- ◆ Um paciente de 37 anos com neoplasia de papila.
- ◆ Uma paciente de 61 anos com hepatoesplenomegalia, com varizes esofageanas à endoscopia e com uma síndrome infecciosa a esclarecer associada.
- ◆ Um paciente de 70 anos com diagnóstico de miocardiopatia dilatada e com bronco-infecção em uso de sulfametoxazol-trimetoprin, com passado de úlcera péptica.
- ◆ Uma paciente de 18 anos com anemia ferropriva a esclarecer.
- ◆ Uma paciente de 31 anos com história de uso recente de AINE e úlcera gástrica à endoscopia.

Nos três primeiros casos, uma falência de resposta imunológica é perfeitamente compreensível. Nos 2 últimos não existe explicação nesta perspectiva.

Em relação à especificidade, o teste imunológico da presente pesquisa foi de 52,3%, ou seja, dos 21 pacientes *Helicobacter pylori* negativos à histopatologia 10 apresentaram teste positivo (falso-positivo). Este resultado pode ser considerado baixo se tomarmos como referência o descrito por Denis et al (1993), mas muito bom se o compararmos ao descrito por Taha et al

(1993). Os resultados aparentemente falso-positivos e que fazem baixar os índices de especificidade não são desconhecidos. Graham et al (1991), encontraram resultados de ELISA positivos em 8% de pacientes com testes respiratórios negativos. Crabtree et al (1991), encontraram 17 (20,7%) pacientes soropositivos em 82 *Helicobacter pylori* - negativos à histopatologia. Wyatt et al (1992), encontraram 67% de positividade do teste imunológico em pacientes sem *Helicobacter pylori* à histopatologia. As explicações possíveis para este fato são:

- ◆ Problemas com os kits utilizados, implicando em resultados falso-positivos, quando na realidade deveriam ser verdadeiro negativos;
- ◆ problemas com o (s) exame (s) utilizado (s) como referência, que não detectariam o *Helicobacter pylori* quando ele efetivamente estivesse presente (falso-negativo) (Wyatt, 1992);
- ◆ uso de antibiótico (s) determinando a negatividade da pesquisa da bactéria no (s) exame (s) de referência (Graham et al, 1991).

Ao analisar os 10 (47,6%) dos 21 casos da presente pesquisa que tiveram teste imunológico positivo e *Helicobacter pylori* negativo ao exame histopatológico, observamos que:

- ◆ 2 pacientes usaram esquema tríplice (furazolidona, metronidazol e amoxicilina) anti-*Helicobacter pylori* 6 e 2 meses atrás.

- ♦ 3 pacientes estavam em uso de antibiótico (penicilina cristalina por abscesso pulmonar; ampicilina, por broncoinfecção em bronquítico crônico; e vancomicina em portador de endocardite por *Stafilococcus aureus*).

- ♦ Nos outros 5 pacientes não se detectou nenhuma condição especial.

Uma vez que o desaparecimento espontâneo da infecção é raro, pode-se admitir que um teste sorológico positivo indica infecção atual, a menos que se tenha administrado antibioticoterapia (Brown & Peura, 1993).

É certo que nos 2 casos onde os pacientes usaram terapia tripla anti- *Helicobacter pylori* houve erradicação da bactéria, mas conservação de positividade sorológica. Já nos outros 3 casos que estavam em uso de antibiótico, pode ter havido diminuição da população bacteriana e interferência na detecção do *Helicobacter pylori* à histopatologia. Se estas interpretações fossem admitidas como corretas, a relação de casos com teste imunológico positivo e com *Helicobacter pylori* negativo cairia para 23,8% (5/21), com conseqüente aumento da especificidade para 68,7%.

O valor preditivo positivo foi de 87,5%, o valor preditivo negativo foi de 68,7% e a acurácia de 84,3%, podendo ser considerada muito boa.

A análise detalhada dos resultados dos testes imunológicos realizados mostram com clareza que eles precisam necessariamente serem interpretados dentro do contexto clínico do paciente.

Aliás, esta deve ser a norma em relação aos exames complementares em geral, e aos testes imunológicos em particular. A interpretação isolada dos mesmos implica em nítidas distorções na avaliação clínica e na conduta terapêutica.

Além das características clínicas individuais, deve-se entender que a sensibilidade e a especificidade de qualquer IgG anti - *Helicobacter pylori* por ELISA são fortemente influenciadas pela escolha do ponto de "cut off", bem como pela preparação dos antígenos usados (Crabtree, 1991). A escolha de um "cut off" alto aumenta a especificidade, mas reduz a sensibilidade. Já um "cut off" baixo diminui a especificidade, mas aumenta a sensibilidade (Goodwin et al, 1987).

Assim, o teste imunológico é ideal para estudos epidemiológicos da infecção pelo *Helicobacter pylori* por ser método não invasivo, mais simples e menos dispendioso (Brown & Peura, 1993). Com o trabalho de Kosunen et al (1992) (144 pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori* receberam terapia antimicrobiana por 2 semanas, e após foram examinados na 6^a semana, 6^o mês e 12^o mês, com teste sorológico, cultura e exame histopatológico. Seis semanas após o tratamento, os títulos de IgG caíram 20 a 30% independente da erradicação da bactéria. Nos 121 pacientes que se tornaram *Helicobacter pylori* negativos, a diminuição

continuou. Seis e 12 meses após o tratamento o título estava 50% ou menos em relação ao pré-tratamento em 97% destes pacientes. Nos 23 pacientes que continuaram com a bactéria, a queda inicial dos títulos de IgG não progrediu. Houve estabilização ou retornaram aos níveis anteriores), abriu-se também uma boa perspectiva para seu uso como método de acompanhamento de terapêutica de erradicação. Com este propósito tem-se utilizado mais comumente o teste respiratório com ótimos resultados (Coelho et al, 1993).

Em relação à bacterioscopia pelo Gram, observou-se uma positividade em 37 pacientes (38,5%) dos 96 pacientes estudados. Isto condicionou uma sensibilidade baixa (48%) para o método quando comparado ao exame histopatológico. A baixa sensibilidade também determinou um baixo valor preditivo negativo (38,8%). Quando, no entanto, se avaliou a especificidade, esta demonstrou valor expressivo (95,2%), com um conseqüente valor preditivo positivo também muito alto (97,2%). Significou que a bacterioscopia pelo Gram valeu pela sua positividade, já que só 1 paciente foi considerado falso-positivo (tinha a bactéria no Gram e ela não foi encontrada à histopatologia). Ao analisarmos este paciente nada de especial se detectou, podendo-se atribuir o resultado discordante à distribuição não uniforme da bactéria na mucosa gástrica.

Os elevados índices de especificidade e valor preditivo positivo garantiram um razoável grau de concordância da bacterioscopia pelo Gram quando comparada com o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico ($\chi^2 = 12,95$ e $p = 0,0003$).

A bacterioscopia pelo Gram é preferencialmente positiva em materiais de biópsias de regiões densamente colonizadas da mucosa gástrica, o que nem sempre ocorre (Barthel & Everett, 1990).

A baixa sensibilidade verificada deve ser atribuída à falta de experiência com o método, sobretudo no que se refere à maneira ideal de confeccionar as lâminas. Considerando a excelente especificidade, é um método que poderá ser aprimorado, principalmente pela simplicidade, rapidez e baixo custo (Montgomery, Martin, Peura, 1988).

O teste da urease foi positivo em 63 (65,6%) dos 96 pacientes estudados. No conjunto, foi o teste diagnóstico com melhor desempenho quando comparado ao histopatológico: sensibilidade = 84%, especificidade = 100%, valor preditivo positivo = 100%, valor preditivo negativo = 63,6% e acurácia = 87,5%.

Estes resultados foram muito semelhantes aos descritos por McNulty et al (1989), com metodologia semelhante, utilizando também 2 biópsias antrais.

Acreditamos que o fato de termos utilizado a uréia de Christensen modificada (sem peptona e sem glicose), foi decisivo para a ausência de resultados falso-positivos, o que determinou especificidade e valor preditivo positivo plenos. Como o *Helicobacter pylori* não utiliza essas substâncias, a deleção das mesmas do meio não prejudica o seu metabolismo e ao mesmo tempo impede que microrganismos que facultativamente produzem urease e os utilizam, o façam (Barthel & Everett, 1990). A consequência é que se avalia exclusivamente a urease pré-formada, que só o *Helicobacter pylori* possui em quantidade suficiente para alterar o pH e modificar a coloração do meio, pelo menos nas primeiras 24 horas.

Como o teste avalia a urease pré-formada, quanto maior for a sua quantidade, mais rápida e intensamente ocorrerá a mudança de coloração. O inverso também é verdadeiro. Este aspecto é fundamental para não se interpretar erroneamente os resultados.

Algumas considerações interessantes podem ser feitas em relação aos 12 (16,0%) casos em que o teste da urease foi negativo na vigência do *Helicobacter pylori* detectado no exame histopatológico:

- ◆ Em três pacientes a positividade do *Helicobacter pylori* era exclusivamente nas biópsias do corpo gástrico. Como as duas biópsias para o teste da urease eram retiradas do antro, conclui-se que esta poderia ser a causa da negatividade.

- ◆ Quatro pacientes estavam em uso de cimetidine, sendo 3 por via intra-venosa. Pode-se inferir que a hipoacidez gástrica acentuada, eventualmente comprometa o resultado do teste, assim como compromete o resultado da cultura (Marshall et al, 1985b).
- ◆ Nos outros cinco casos, todos os pacientes apresentavam quantidade mínima de *Helicobacter pylori* no antro ao exame histopatológico.

A pequena quantidade de bactéria pode ser causa de resultados falso-negativos no teste da urease (McNulty et al, 1989), o que poderia ter acontecido. Frise-se que nenhum destes 5 pacientes estavam em uso de antibiótico.

A análise da idade dos pacientes com a respectiva condição de portador ou não do *Helicobacter pylori* na presente pesquisa, demonstra uma situação típica de países em desenvolvimento, onde a taxa de infecção já é alta nas primeiras décadas e aumenta progressivamente (Mégraud, 1993b). Graham et al (1991) acreditam que a prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* aumenta rapidamente com a idade em torno de 1% ao ano na população em geral.

Como se descreveu, os pacientes da presente pesquisa com idade acima de 50 anos, mostraram uma proporção de 4,1:1 infectado/não infectado, em comparação com 3,2:1 naqueles abaixo deste referencial. Este aumento consistente da prevalência paralelo ao aumento da idade, porém não tão acentuado como o descrito em países desenvolvidos, também foi relatado por Ramirez-Ramos (1993), ao estudar 2.011 pacientes com idades entre 14 e 82 anos no Peru.

Em função da forte correlação entre o nível sócio-econômico-sanitário e a infecção pelo *Helicobacter pylori* (Graham et al, 1991) é muito provável que no nosso meio, assim como em outros países do continente (Klein & Graham, 1989/ Hopkins et al, 1993), a infecção se inicie muito precocemente, principalmente nas crianças que vivem em piores condições.

Refletindo esta realidade, Coelho et al, apud Castro & Coelho (1993), encontraram em jovens, com idade média de 24 anos, prevalências que variaram de 42,0% a 81,0% conforme as condições sócio-econômicas das populações estudadas: estudantes de medicina com renda familiar média de US\$ 1700/mês (42,0%) e soldados da polícia militar de Minas Gerais, com renda familiar inferior a US\$ 500/mês (81,0%).

Já que pesquisas longitudinais como as de Van Zanten et al (1992), Parsonnet (1992) e Kuipers et al (1993b) demonstraram que a infecção é duradoura, os estudos transversais num determinado momento refletem uma prevalência que é proporcional à somatória das diversas etapas de exposição à bactéria da população estudada (efeito coorte) (Banatvala et al, 1993). Assim, como refere Mégraud (1993a) "*O Helicobacter pylori pode ser considerado, em 1993, uma infecção de crianças que durará grande parte de suas vidas, se não toda, e que acabará contribuindo para o aparecimento de doenças gástricas e duodenais em alguns indivíduos, por causa de outros fatores de risco*".

Em relação ao sexo, a presente pesquisa demonstrou que das 40 mulheres estudadas, 33 foram positivas para *Helicobacter pylori* (82,5%), enquanto que em relação aos homens a proporção foi de 56 homens estudados para 42 positivos (75,0%). Em relação ao tamanho da amostra, esta diferença não tem significado estatístico. De um modo geral as pesquisas, ou são omissas em relação à distribuição do *Helicobacter pylori* por sexo, ou não demonstram preferência (Parsonnet et al, 1992/ Dooley et al, 1989/ Ramirez-Ramos, 1993/ Graham et al, 1991). Hopkins et al (1993), no entanto, demonstraram maior prevalência no sexo feminino.

8. CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

A análise dos dados referentes aos pacientes examinados, dentro do seu contexto clínico-epidemiológico regional permite concluir:

- 1] A prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* foi de 78,1%, utilizando-se o exame histopatológico como "Gold-Standard".
- 2] Houve alto grau de associação entre a presença do *Helicobacter pylori* no exame histopatológico e a ocorrência de gastrite no mesmo ($p = 0,000007$).
- 3] A bactéria estava presente no exame histopatológico em 94,1% dos pacientes que tiveram doença ulcerosa péptica (gástrica e duodenal) diagnosticada.

4] Observou-se elevado grau de associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e pelo teste imunológico, conferindo a este último, alto grau de sensibilidade (93,3%) e valor preditivo positivo (87,5%).

5] A bacterioscopia pelo Gram, embora tenha revelado baixa sensibilidade (48,0%) para detectar o *Helicobacter pylori*, demonstrou alto grau de especificidade (95,2%) e valor preditivo positivo (97,2%).

6] O teste da urease mostrou excelente desempenho global no diagnóstico do *Helicobacter pylori* quando comparado ao exame histopatológico, com especificidade e valor preditivo positivo de 100%.

7] Proporcionalmente, os casos *Helicobacter pylori* - positivos se concentram nos pacientes com idade superior a 50 anos.

8] Não existiu associação entre o diagnóstico do *Helicobacter pylori* pelo exame histopatológico e o sexo dos pacientes.



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL. (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

Florianópolis, 17 de maio de 1993

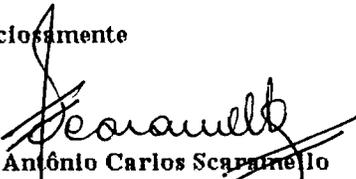
Ofício 012/CEM/HU/93.

DA: Comissão de Ética Médica - HU

AO: Dr. Marcelino O. Vieira

Tem este a finalidade de informar que o seu projeto de pesquisa intitulado - Estudo sobre o *Helicobacter pylori* em adultos submetidos à endoscopia digestiva alta no Hospital Universitário da UFSC - foi analisado por esta Comissão, tendo sido aprovado e liberada sua execução dentro dos parâmetros propostos.

Atenciosamente



Prof. Antônio Carlos Scarpone

Presidente da Comissão de Ética Médica - HU

H.PYLORI

FORMULÁRIO PADRÃO DE COLETA DOS DADOS

NOME: _____ IDADE: _____

SEXO: _____ PROCEDÊNCIA: _____

DIAGNÓSTICO (S): _____

PRINCIPAL INDICAÇÃO PARA EXAME ENDOSCÓPICO: _____

DIAGNÓSTICO ANTERIOR DE DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA: () SIM

() NÃO

USO ATUAL DE ANTI-ÁCIDO (S): () SIM QUAL (AIS)? _____

() NÃO

USO ATUAL OU RECENTE (ATÉ 7 DIAS) DE ANTIBIÓTICO (S):

() SIM QUAL (AIS)? _____

() NÃO

USO ATUAL OU RECENTE (ATÉ 7 DIAS) DE AINE:

() SIM QUAL (AIS)? _____

() NÃO

DESCRIÇÃO DA ENDOSCOPIA: _____

H.PYLORI

TESTE DA UREASE: () POSITIVO 1ª h. () 2ª h. ()

6ª h. () 24ª h. ()

() NEGATIVO

BACTERIOSCOPIA (GRAM): () POSITIVA RAROS ()

POUCOS ()

MUITOS ()

() NEGATIVA

CULTURA: () POSITIVA

() NEGATIVA

DESCRIÇÃO DO EXAME HISTOPATOLÓGICO: _____

H.PYLORI À HISTOPATOLOGIA: - ANTRO

() PRESENTE: RAROS () MODERADOS () ACENTUADOS ()

() AUSENTE

- CORPO:

() PRESENTE: RAROS () MODERADOS () ACENTUADOS ()

() AUSENTE

TESTE IMUNOLÓGICO (CUT-OFF = _____):

() POSITIVO (VALOR = _____)

() NEGATIVO

OBSERVAÇÕES: _____

H.PYLORI

FORMULÁRIO PADRÃO DA ANATOMIA PATOLÓGICA

GASTRITE

ANTRO		CORPO	
()	AGUDA	()	
()	CRÔNICA	()	
()	NORMAL	()	
()	OUTROS	()	
H. PYLORI		H. PYLORI	
AUS. () MIN. ()		AUS. () MIN. ()	
MOD. () ACE. ()		MOD. () ACE. ()	
INFLAMAÇÃO		INFLAMAÇÃO	
AUS. () MIN. ()		AUS. () MIN. ()	
MOD. () ACE. ()		MOD. () ACE. ()	
ATIVIDADE		ATIVIDADE	
AUS. () MIN. ()		AUS. () MIN. ()	
MOD. () ACE. ()		MOD. () ACE. ()	
ATROFIA		ATROFIA	
AUS. () MIN. ()		AUS. () MIN. ()	
MOD. () ACE. ()		MOD. () ACE. ()	
META INT. COMPLETA		META INT. COMPLETA	
AUS. () MIN. ()		AUS. () MIN. ()	
MOD. () ACE. ()		MOD. () ACE. ()	
META INT. INCOMP.		META INT. INCOMP.	
AUS. () MIN. ()		AUS. () MIN. ()	
MOD. () ACE. ()		MOD. () ACE. ()	

OUTROS: _____

CONCLUSÃO: _____

H.PYLORI

BANCO DE DADOS (ESTRUTURA)

NÚMERO DE ORDEM: ___

IDADE: ___

SEXO: F () M ()

PROCEDÊNCIA: _____

PRINCIPAL INDICAÇÃO DO EXAME: _____

USO DE ANTI-ÁCIDO: SIM () NÃO ()

USO DE ANTIBIÓTICO: SIM () NÃO ()

USO DE AINE: SIM () NÃO ()

TESTE DA UREASE: POS () NEG ()

TESTE IMUNOLÓGICO: POS () NEG ()

BACTERIOSCOPIA: POS () NEG ()

CULTURA: POS () NEG ()

DIAG.ENDOSCÓPICO: POS () NEG ()

DIAG.HISTOLÓGICO: POS () NEG ()

DIAG.H.PYLORI: POS () NEG ()

DOENÇA ULC.PÉPTICA: POS () NEG ()

H.PYLORI

RELAÇÃO DOS DIAGNÓSTICOS ENDOSCÓPICOS DOS 96 PACIENTES

- 01] GASTRITE ANTRAL: 18
- 02] GASTRITE DO CORPO: 04
- 03] PANGASTRITE: 23
- 04] ÚLCERA GÁSTRICA: 03
- 05] ÚLCERA DUODENAL: 06
- 06] ÚLCERA GÁSTRICA + DUODENAL: 02
- 07] DEFORMIDADE ANTRO-PILÓRICA: 04
- 08] DEFORMIDADE BULBAR: 02
- 09] DUODENITE: 18
- 10] HÉRNIA HIATAL: 13
- 11] ESOFAGITE: 13
- 12] VARIZES ESOFAGEANAS: 04
- 13] MALLORY-WEISS: 01
- 14] CÂNCER DE ESÔFAGO: 01
- 15] CÂNCER GÁSTRICO: 02
- 16] CÂNCER DE PÁPILA: 02
- 17] PÓLIPO GÁSTRICO: 01
- 18] EXAME NORMAL: 20

OBS₁: VÁRIOS PACIENTES TIVERAM MAIS DE 1 DIAGNÓSTICO.

OBS₂: OS DIAGNÓSTICOS DE NEOPLASIA FORAM CONFIRMADOS POR EXAME ANÁTOMO-PATOLÓGICO.

H.PYLORI

DOCUMENTAÇÃO FOTOGRÁFICA

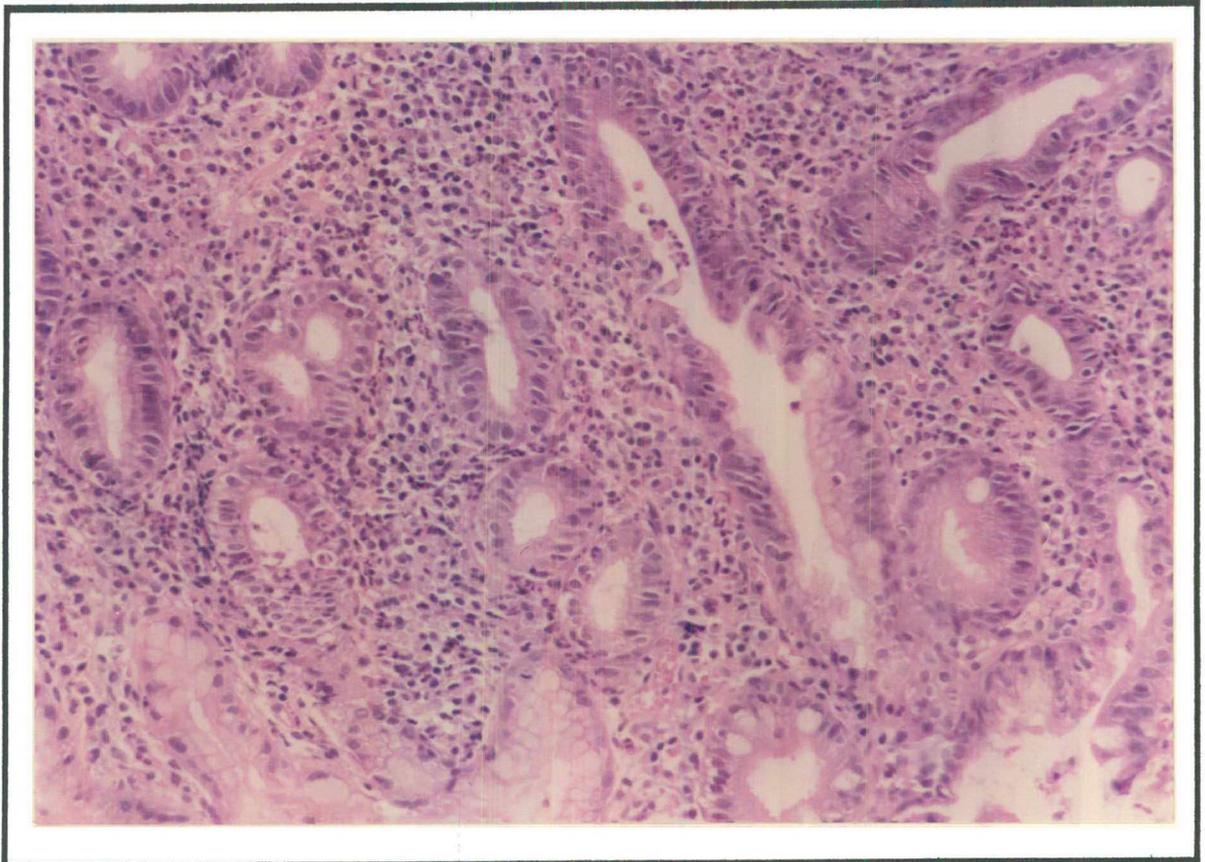


FIGURA 1: Gastrite crônica com metaplasia intestinal incompleta. (H&E, 100 X).

H.PYLORI

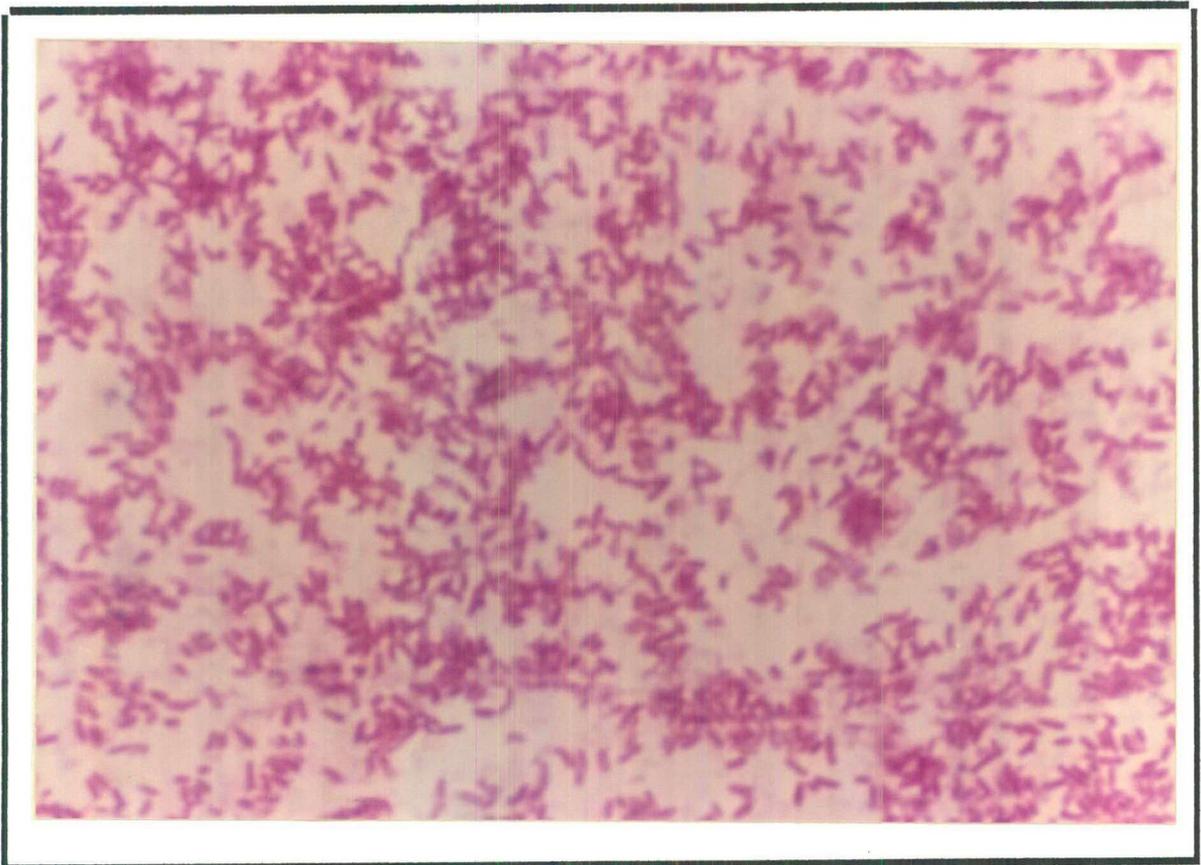


FIGURA 2: *Helicobacter pylori* em biópsia gástrica: bacterioscopia pelo Gram. (1000 X).

H.PYLORI

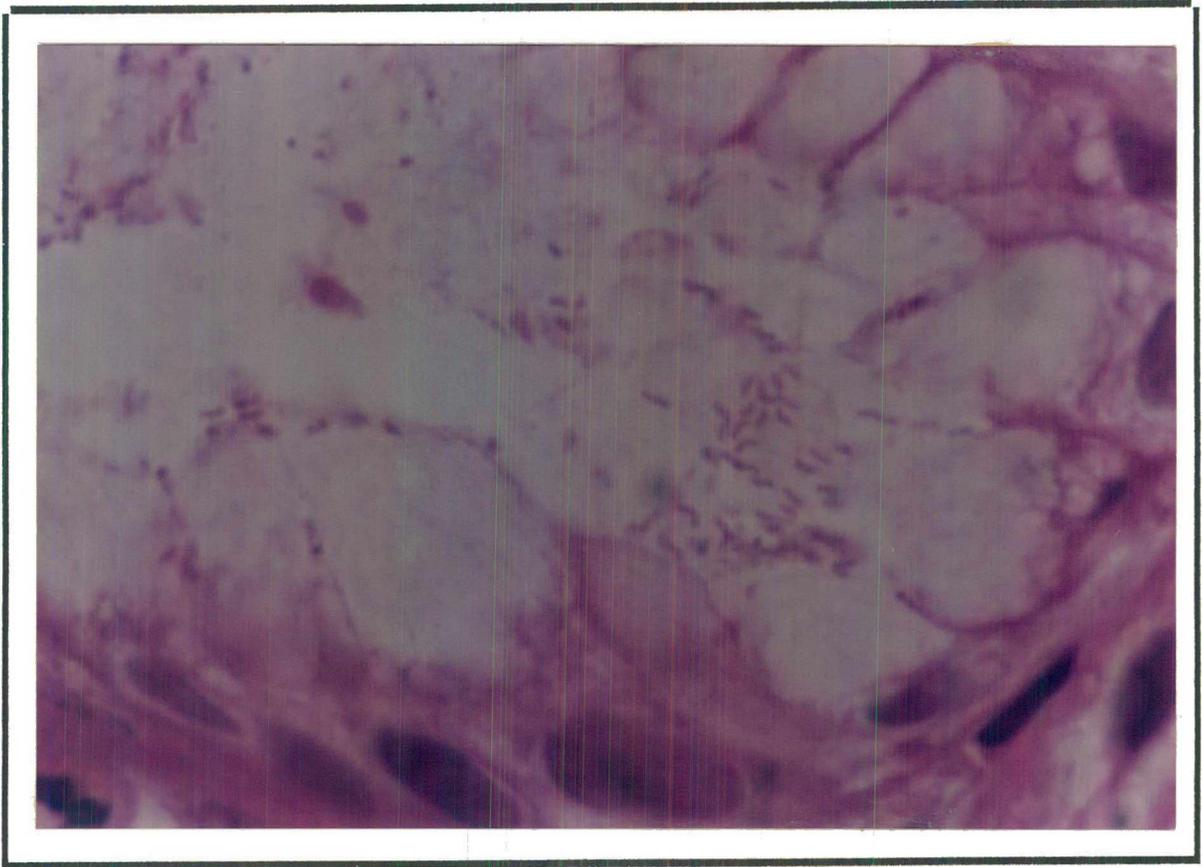


FIGURA 3: *Helicobacter pylori* em biópsia gástrica. (H&E, 1000X).

H.PYLORI

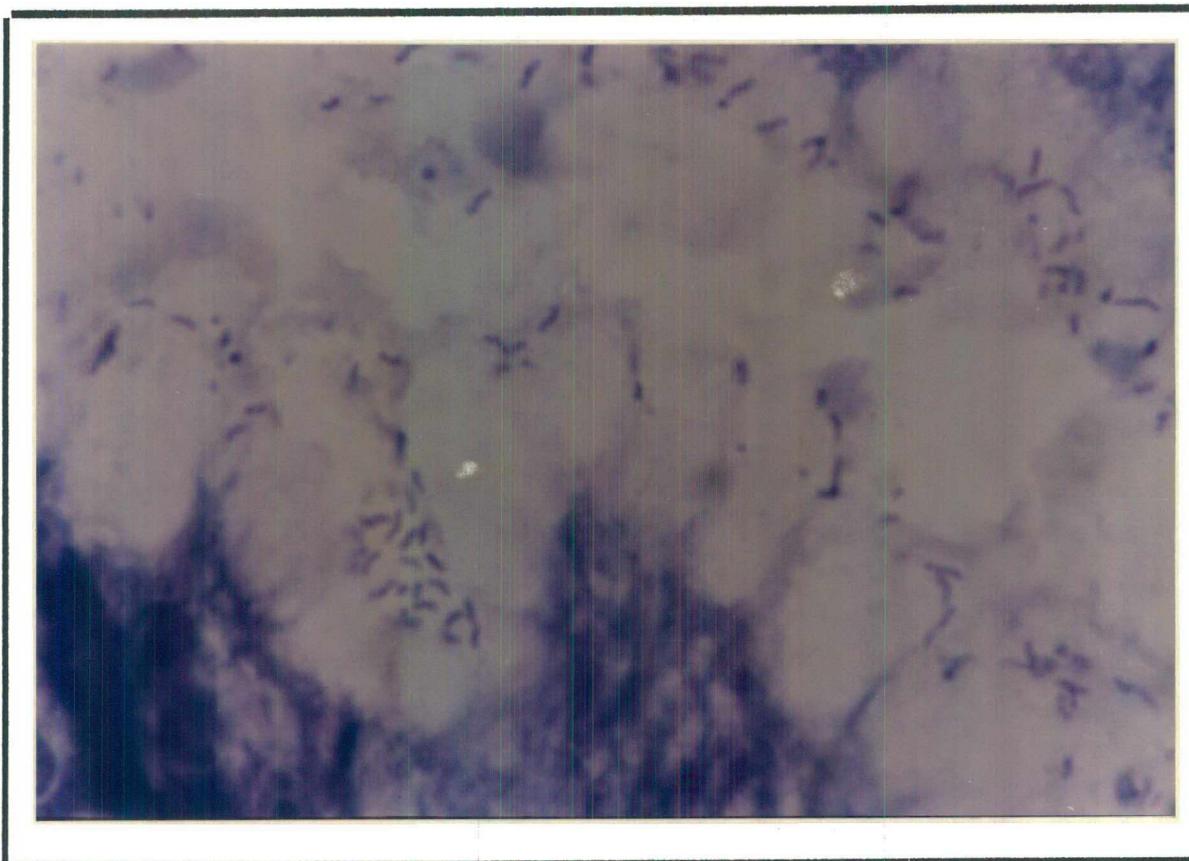


FIGURA 4: *Helicobacter pylori* em biópsia gástrica Giemsa (1000X).

H.PYLORI

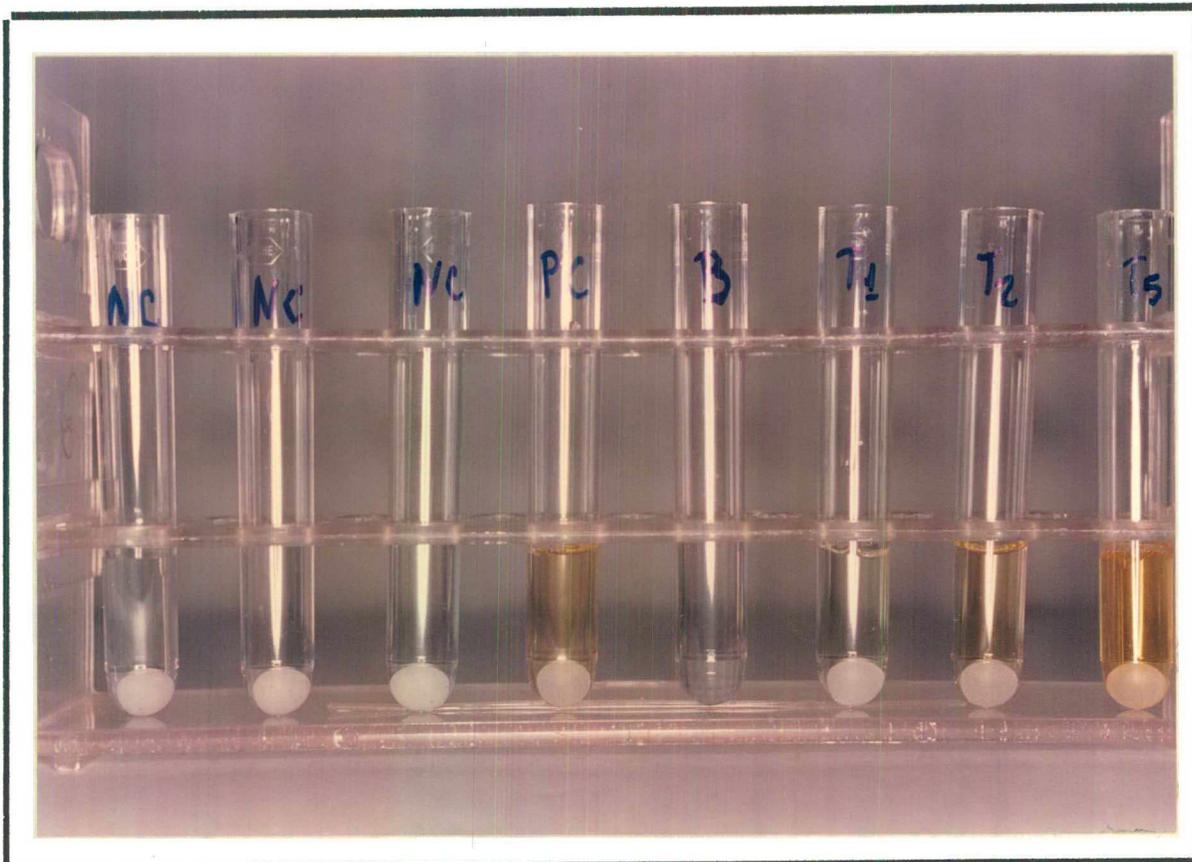


FIGURA 5: Fundamentos do teste imunológico: Os primeiros 5 tubos à esquerda (3 controles negativos, 1 controle positivo e 1 "branco") são utilizados para o cálculo do "cut off" do kit. Os 3 últimos tubos, contendo soros de pacientes, demonstram diferentes colorações, diretamente proporcionais à concentração de IgG anti - *Helicobacter pylori* em cada um deles.



FIGURA 6: Teste da urease: o tubo central contendo uréia de Christensen modificada com a sua coloração característica, está flanqueado por 2 tubos com exames positivos, cada qual com diferente intensidade.

H.PYLORI

ABSTRACT

ABSTRACT

To study the characteristics of the gastric infection due to *Helicobacter pylori*, we evaluated 96 patients who were submitted to endoscopy at the Gastroenterology Service of the University Hospital of the Federal University of Santa Catarina, in Florianópolis. In all patients eight samples of gastric tissue were obtained by biopsy, four for histology, two for bacteriology and culture and two for the urease test. Blood samples were also obtained to test for the presence of *Helicobacter pylori* IgG antibodies.

As diagnostic method of reference ("gold-standard"), we utilized the presence of *Helicobacter pylori* on histopathological examination of the mucosa of the antrum and/or body of the stomach stained by Hematoxylin-Eosin and Giemsa.

The mean age of the patients was 44.6 ± 18.1 SD years, with 56 males (58.3%). The prevalence of *Helicobacter pylori* was 78.1% (75 out of 96 patients). The presence of *Helicobacter pylori* was associated with gastritis in 90.6% of the cases (68 out of 75 patients, $p = 0,000007$). Of the 17 patients with peptic ulcer disease, 16 (94.1%) tested positive for the presence of *Helicobacter*

pylori on tissue examination. The immunologic test showed a sensitivity of 93.0%, a specificity of 52.3%, a positive predictive value of 87.5%, a negative predictive value of 68.7% and an accuracy of 84.3%. The Gram's stain bacterioscopy showed a sensitivity of 48.0%, a specificity of 95.2%, a positive predictive value of 97.2%, a negative predictive value of 33.8% and an accuracy of 58.3%. The urease test showed a sensitivity of 84.0%, a specificity of 100.0%, a positive predictive value of 100.0%, a negative predictive value of 63.6% and an accuracy of 87.5%. The previous or concomitant use of antibiotics probably influenced the results of the immunological testing. The segmental distribution of the bacteria on the gastric mucosa, as well as the use of H₂ receptor antagonists, probably were influential in some of the results of the urease test. No bacterial growth was obtained in any of the tissue cultures. The infection was proportionally more prevalent in the older age groups and there was no statistically significant gender difference.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ACETI, A., CELESTINO, D., CAFERRO, M. et al. Basophil-bound and serum immunoglobulin E directed against *Helicobacter pylori* in patients with chronic gastritis. *Gastroenterology*, v. 101, n. 1, p. 131 - 137, July 1991.
- AXON, A. R. Duodenal ulcer: the villain unmasked? *BMJ*, v.302, p. 919 - 921, Apr. 1991.
- BANATVALA, N., MAYO, K., MÉGRAUD, F. et al. The cohort effect and *Helicobacter pylori*. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 168, p. 219 - 221, July 1993.
- BARBARA, L., CAMILLERI, M., CORINALDESI, R. et al. Definition and investigation of dyspepsia. Consensus of an international ad hoc working party. *Dig. Dis. Sci.*, v. 34, n. 8, p. 1272 - 1276, Aug. 1989.
- BARTHEL, J. S., EVERETT, E. D. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections: the "gold standard" and the alternatives. *Reviews of Infectious Diseases*, v. 12, p. S107 - S114, Jan./Feb. 1990. Supplement 1
- BAYERDÖRFFER, E., LEHN, N., HATZ, R. et al. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology*, v. 102, p. 1575 - 1582, 1992.

- BAYERDÖRFFER, E., RITTER, M. M., HATZ, R. et al. Ménétrier's disease and *Helicobacter pylori*. *New Engl. J. Med.*, v. 329, n. 1, p. 60, July 1993.
- BECHI, P., DEI, R., BELLO, D. et al. *Helicobacter pylori* potentiates histamine release from serosal rat mast cells in vitro. *Dig. Dis. Sci.*, v. 38, n. 5, p. 944 - 949, May 1993.
- BERKOWICZ, J., LEE, A. Person-to-person transmission of *Campylobacter pylori*. *The Lancet*, p. 680 - 682, Sep. 1987.
- BIZZOZERO, B. Ueber die schlauchfoermigen drusen des magendarmkanals und die beziehungen ihres epithels zu dem oberfachenepithel der schleimhaut. *Arch. f. Mikr. Anat.*, v. 23, p. 82 - 152, 1893.
- BLASER, M. Hypotheses on the pathogenesis and natural history of *Helicobacter pylori* - induced inflammation. *Gastroenterology*, v. 102, n.2, p. 720 - 727, Feb. 1992.
- BRADY III, C. E., HADFIELD, T. L., HYATT, J. R. et al. Acid secretion and serum gastrin levels in individuals with *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology*, v. 94, n. 4, p. 923 - 927, Apr. 1988.
- BROWN, K. E., PEURA, D. A. Diagnóstico da infecção pelo *Helicobacter pylori*. *Clinicas de Gastroenterologia da América do Norte*, v. 1, p. 105 - 114, 1993.
- BUCK, G. E. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 3, n.1, p. 1 - 12, Jan. 1990.
- BURNETT, R. A., FORREST, J. A. H., GIRDWOOD, R. W. A. et al. *Campylobacter*-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *The Lancet*, p.1349, June 1984.
- Campylobacter pylori* becomes *Helicobacter pylori*. *The Lancet*, p. 1019 - 1020, Oct. 1989.
(Editorial)

- CASTRO, L. P., COELHO, L. G. V. *Helicobacter pylori* (HP) e úlcera duodenal (UD). In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4*, São Paulo: Medsi, 1993b. p. 273 -290.
- CASTRO, L. P., OLIVEIRA, C. A., PROLLA, J. C. et al. Sistema Sydney: uma nova classificação das gastrites. *GED*, v. 10, n. 3, p. 75 - 81, Jul./Set. 1991.
- CASTRO, L. P., COELHO, L. G. V. Úlcera péptica gastroduodenal. In: PEDROSO, E. R. P., ROCHA, M. O. C., DA SILVA, O. A. (Coord.) *Clínica Médica: os princípios da prática ambulatorial*, São Paulo, [s.n.], 1993a. p. 894 - 912.
- CHAN, W. Y., HUI, P. K., CHAN, J. K. C. et al. Epithelial damage by *Helicobacter pylori* in gastric ulcers. *Histopathology*, v. 19, n. 1, p.47 - 53, July 1991.
- CHEN, M., LEE, A., HAZELL, S. Immunisation with *Helicobacter*. The first evidence for protection against gastric infection. *Ir. J. Med. Sci.*, v. 161, p. 29, 1992. Supplement 29
- CLEARFIELD, H. R. *Helicobacter pylori*: aggressor or innocent bystander? *Medical Clinics of North America*, v. 75, n. 4, p. 815 - 829, July, 1991.
- COELHO, L. G. V., PASSOS, M. C. F., CHAUSSON, Y. et al. Teste respiratório com ¹⁴C - uréia para o diagnóstico não - invasivo do *H. pylori*: padronização do método. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4*, São Paulo: Medsi, 1993. p. 263 - 271.
- COELHO, L. G. V., DAS, S. S., KARIM, Q. N. et al. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a brazilian study. *Arq. Gastroenterol*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 5 - 9, 1987.

- COELHO, L. G. V., DAS, S. S., PAYNE, A. et al. *Campylobacter pylori* in esophagus, antrum, and duodenum. A histological and microbiological study. *Dig. Dis. Sci.* , v. 34, n. 3, p. 445 - 448, Mar. 1989.
- COELHO, L. G. V., PASSOS, M. C. F., CHAUSSON, Y. et al. One-week \$12.00 therapy heals duodenal ulcer and eradicates *H. pylori*. *Gastroenterology*, p. A51, Apr. 1992.
- COELHO, L. G. V., CASTRO, L. P. Terapêutica anti-*H. pylori*: quem, quando e como tratar? In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4* , São Paulo: Medsi, 1993. p. 355 - 365.
- CORREA, P. Is gastric carcinoma an infectious disease? *New Engl. J. Med.*, v. 325, n. 16, p. 1170 -1171, Oct. 1991.
- COTHI, G. A., NEWBOLD, K. M., O'CONNOR, H. J. *Campylobacter*-like organisms and heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticula. *J. Clin. Pathol.* , v. 42, p. 132 - 134, 1989.
- CRABTREE, J. E., FIGURA, N., TAYLOR, J. D. et al. Expression of 120 kilodalton protein and cytotoxicity in *Helicobacter pylori*. *J. Clin. Pathol.*, v. 45, p.733 - 734, 1992.
- CRABTREE, J. E., SHALLCROSS, T. M., HEATLEY, R. V. et al. Evaluation of a commercial ELISA for serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Pathol.*, v. 44, p. 326 - 328, 1991.
- CZINN, S., CAI, A., NEDRUD, J. Oral immunization protects germ-free mice against infection from *Helicobacter felis*. *Gastroenterology*, p. A611, Apr. 1992.
- DENIS, P., KOSTER, E., GOOSSENS, et al. An evaluation of four kits for *Helicobacter pylori* serology. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A70, Apr. 1993.

- DOGLIONI, C., DE BONA, M., BELLUMAT, A. et al. Resolution of *Helicobacter pylori* associated gastritis after oral therapy in patients with non-ulcer dyspepsia. *Gastroenterology*, v. 104, n 4, p. A71, Apr. 1993.
- DOOLEY, C. P., COHEN, H., FITZGIBBONS, P. L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. *New Engl. J. Med.*, v. 321, n. 23, p. 1562 - 1566, Dec. 1989.
- DOOLEY, C. P., COHEN, H. The clinical significance of *Campylobacter pylori*. *Ann. Intern. Med.*, v. 108, p. 70 - 79, 1988.
- DOOLEY, C. P. Considerações históricas sobre o *Helicobacter pylori*. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte*, v. 1, p. 1 - 3, 1993a.
- DOOLEY, C. P. *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 9, p. 112 - 117, 1993b.
- DUNN, B. E., ALTMANN, M., CAMPBELL, G. P. Adherence of *Helicobacter pylori* to gastric carcinoma cells: analysis by flow cytometry. *Reviews of Infectious Diseases*, v. 13, p. S657 - S664, July/Aug. 1991. Supplement 8
- DUNN, B. Mecanismos patogênicos do *Helicobacter pylori*. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte*, v. 1, p. 43 - 57, 1993.
- EDITORIAL. *The Lancet*, p. 135, July 1985.
- EDITORIAL. *The Lancet*, v. 336, p. 779 -780, Sept. 1990.
- ELDRIDGE, J., LESSELS, A. M., JONES, D. M. Antibody to spiral organisms on gastric mucosa. *The Lancet*, p. 1237, June 1984.

- EVANS, D. J., EVANS, D. G., GRAHAM, D. Y. et al. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology*, v. 96, n. 4, p.1004 - 1008, apr. 1989.
- FERRARI JR., A. P., GEOCZE, S., TRABULSI, L. R. et al *Campylobacter pylori* in dispeptic patients. *Rev. Hosp. S. Paulo - Esc. Paul. Med.* , v. 1, n. 2, p. 65 - 68, 1989.
- FISCHBACH, W., BURKET, M., MOSSNER, J. et al. Increased cell proliferation in *Helicobacter pylori* (HP) infection of human gastric mucosa. A flow citometric study. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A78, 1993.
- FORMAN, D., SITAS, F., NEWELL, D. G. et al. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int. J. Cancer*, v. 46, n.4, p. 608 - 611, Oct. 1990.
- FORMAN, D., NEWELL, D. G., FULLERTON, F. et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*, v. 302, p. 1302 - 1305, June, 1991.
- FORMAN (Coord.). An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *The Lancet*, v. 341, n.8857, p.1359 - 1362, May 1993. (The Eurogast Study Group)
- FREEDBERG, A. S., BARRON, L. E. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *The American Journal of Digestive Disease* , v. VII, n. 10, Oct. 1940.
- GAD, A. Rapid diagnosis of *Campylobacter pylori* by brush cytology. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 24, p.101 - 103, 1989. Supplement 167.
- GENTA, R. M., GRAHAM, D. Y. The gastric cardia in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*,v. 104, n.4, p.A86, 1993.

- GILMAN, R. H., LEON-BARUA, R., KOCH J. et al. Rapid identification of pyloric *Campylobacter* in peruvians with gastritis. *Dig. Dis. Sci.* , v. 31, p. 1089 - 1095, 1986.
- GOGGIN, P. M., MARRERO, J. M., SPYCHAL, R. T. et al. Surface Hydrophobicity of gastric mucosa in *Helicobacter pylori* infection: effect of clearance and eradication. *Gastroenterology*, v. 103, n. 5, p. 1486 - 1490, Nov. 1992.
- GOH, K. L., ONG, K. K. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection amongst endoscopists, endoscopy assistants and, controls. *Gastroenterology* , v. 104, n. 4, p. A89, Apr. 1993.
- GOODWIN, C. S., WORSLEY, B. W. Microbiologia do *Helicobacter pylori*. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v. 1, p. 5 - 19, 1993.
- GOODWIN, C. S., ARMSTRONG, J. A., MARSHALL, B. J. *Campylobacter pyloridis*, gastritis, and peptic ulceration. *J. Clin. Pathol.*, v. 39, p. 353 - 365, 1986.
- GOODWIN, C. S., CARRICK, J. Peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 7, p. 108 - 115, 1991.
- GOODWIN, C. S., BLINCOW, E., PETERSON, G. et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for *Campylobacter pyloridis*: correlation with presence of *C. pyloridis* in the gastric mucosa. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 155, n. 3, p. 488 - 494, Mar. 1987.
- GOODWIN, C. S. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. *The Lancet*, v. II, p. 1467 - 1469, Dec. 1988.
- GRAHAM, D. Y., RAMIREZ, F. C., LEW, G. M. et al. Tetracycline, clarithromycin, bismuth: a new effective triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A90, Apr. 1993.

- GRAHAM, D. Y., GO, M. F. *Helicobacter pylori*: current status. *Gastroenterology*, v. 105, n. 1, p. 279 - 282, 1993.
- GRAHAM, D. Y., OPEKUN, A., LEW, G. M. et al. *Helicobacter pylori*-associated exaggerated gastrin release in duodenal ulcer patients. *Gastroenterology*, v. 100, n. 6, p. 1571 - 1575, June 1991.
- GRAHAM, D. Y., LEW, G. M., KLEIN, P. D. et al. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann. Inter. Med.*, v. 116, n. 9, p. 705 - 708, May, 1992.
- GRAHAM, D. Y., EVANS JR., D. J., ALPERT, L. C. et al. *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ^{13}C - urea breath test. *The Lancet*, p. 1174 - 1177, May 1987.
- GRAHAM, D. Y., MALATY, H. M., EVANS, D. G. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. *Gastroenterology*, v. 100, n. 6, p. 1495 - 1501, June 1991.
- GRAHAM, D. Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. *Gastroenterology*, v. 96, n. 2, part. 2, p. 615 - 625, 1989.
- GRAHAM, D. Y. Treatment of peptic ulcers caused by *Helicobacter pylori*. *New Engl. J. Med.*, v. 328, n. 5, p. 349 - 350, Feb. 1993.
- GUBBINS, G. P., SCHUBERT, T. T., ATTANASIO, F. et al. *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis: effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gold compounds. *Am. J. Med.*, v. 93, p. 412 - 418, Oct. 1992.

- GUTIERREZ, R. S., OTT, W. P., SILVA, L. C. C. et al. Tuberculose. In: SILVA, L. C. C. *Compêndio de pneumologia*, 2 ed., São Paulo: [s.n.], 1991. p. 539 - 579.
- HARUMA, K., KAWAGUCHI, H., KOMOTO, K. et al. Effect of Helicobacter pylori infection on serum gastrin levels and gastric acid secretion in teenage subjects with duodenal ulcer, gastritis, and normal mucosa. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A95, Apr. 1993a.
- HARUMA, K., KAWAGUCHI, H., YOSHIHARA, M. et al. Relationship between Helicobacter pylori (HP) and serum gastrin levels/gastric acid secretion in healthy subjects without fundic atrophic gastritis. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A96, Apr. 1993b.
- HATZ, R. A., BROOKS, W. P., KRÄMLING, H. et al. Stomach immunology and Helicobacter pylori infection. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 8, p. 993 - 1001, 1992.
- HERNÁNDEZ, F., RIVERA, P. A low cost method to produce a gaseous environment for the isolation of Helicobacter pylori. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, v. 34, n. 2, p. 167 - 169, Mar./Abr. 1992.
- HILL, A. B. The environment and disease: Association or causation. *Proc. R. Soc. Med.* , v.58, p.295 - 300, 1965.
- HOLCOMBE, C., OMOTARA, B. A., ELDRIDGE, J. et al. H. pylori, the most common bacterial infection in Africa: A random serological study. *Am. J. Gastroenterol.*,v. 87, n. 1, p. 28 - 30, Jan. 1992.
- HOPKINS, R. J., VIAL, P. A., FERRECCIO, C. et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori in Chile: vegetables may serve as one route of transmission. *The Journal of Infectious Diseases*, v. 168, p. 222 - 226, July 1993.

- HOSKING, S. W., CHUNG, S. C. S., SUNG, J. Y. et al. Duodenal ulcers heal without acid suppression if *Helicobacter pylori* is eradicated - a randomized trial. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A104, Apr. 1993.
- ICHIKAWA, Y., MITSUHASHI, M., WYLE, F. et al. Detection of *Helicobacter pylori* by reverse polymerase chain reaction. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A107, 1993.
- JANKOWSKI, J. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *BMJ*, v. 302, p. 1534, June 1991.
- JONES, D. M., LESSELLS, A. M., ELDRIDGE, J. *Campylobacter* like organisms on the gastric mucosa: culture, histological, and serological studies. *J. Clin. Pathol.*, v. 37, p. 1002 - 1006, 1984.
- JONES, D. M., ELDRIDGE, J., FOX, A.J. et al. Antibody to the gastric *campylobacter*-like organism ("*Campylobacter pyloridis*") - clinical correlations and distribution in the normal population. *J. Med. Microbiol.*,v. 22, n.1, p. 57 - 62, Aug. 1986.
- KLEIN, P. D., GRAHAM, D. Y., GAILLOUR, A. et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in peruvian children. *The Lancet*, v. 337, 1503 - 1506, June 1991.
- KOSUNEN, T. U., SEPPÄLÄ, K., SARNA, S. et al. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA, and IgM antibody titles after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*, v. 339, p. 893 - 895, Apr. 1992.
- KUIPERS, E. J., ROSENDAL, R., UYTERLINDE, A. M. et al. Polymerase chain reaction for the detection of *Helicobacter pylori* in patients and endoscopes. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A124, 1993a.
- KUIPERS, E. J., PEÑA, A. S., VAN KAMP, G. et al Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *The Lancet*, v.342, n.8867, p. 328-331, Aug. 1993b.
-

H.PYLORI

- LAINE, L., MARIN-SORENSEN, M., WEINSTEIN, W. M. Helicobacter pylori (HP) prevalence and mucosal injury in gastric ulcers (GUS): relationship to chronic nonsteroidal antiinflammatory drug (NSAID) ingestion. *Gastroenterology* , v. 100, p. A103, 1991.
- LAINE, L. Helicobacter pylori, úlcera gástrica e agentes nocivos para a mucosa gástrica. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v.1, p. 115 - 123, 1993.
- LAMBERT, J. R., HANSKY, J., EAVES, E. R. et al. Campylobacter - like organisms in human stomach. *Gastroenterology* , v. 88, p. 1463, 1985. (Abstract)
- LAMBERT, J. R., LIN, S. K., MIDOLO, P. et al. Helicobacter pylori infection is associated with colonic adenomas. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A128, 1993 .
- LAMBERT, J. R. Papel do Helicobacter pylori na dispepsia não ulcerosa. Uma discussão - a favor. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v. 1, p. 137 - 147, 1993.
- LANGENBERG, M. L., TYTGAT, G. N. J., SCHIPPER, M. E. I. et al. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. *The Lancet*, p.1348, June 1984.
- LEE, A., O'ROURKE, J. Outras bactérias gástricas diferentes do Helicobacter pylori. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v. 1, p. 21 - 42, 1993.
- LEE, A. Peptic ulceration. H. pylori - initiated ulcerogenesis: look to the host. *The Lancet*, v. 341, p. 280 - 281, Jan. 1993.
- LERNER, A., EPHROS, M., SHAVSHIN, N. et al. Helicobacter pylori infection and active celiac disease are associated. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A132, 1993.
- LEVI, S., BEARDSHALL, K., HADDAD, G. et al. Campylobacter pylori and duodenal ulcer = The gastric link. *The Lancet*, v. 1, p. 1167 - 1168, 1989.

- MARSHALL, B. J., WARREN, J. R., FRANCIS, G. J. et al. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis* - associated gastritis. *Am. J. Gastroenterol* , v. 82, p. 200 - 210, 1987.
- MARSHALL, B. J., SURVEYOR, I. Carbon - 14 urea breath test for the diagnosis of *Campylobacter pylori* associated gastritis. *J. Nucl. Med.*, v. 29, p. 11 - 16, 1988.
- MARSHALL, B. J. Estratégias terapêuticas na infecção pelo *Helicobacter pylori*. *Clinicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v. 1, p. 179 - 194, 1993.
- MARSHALL, B. J. The *Campylobacter pylori* story. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* , v. 23, Apr. 1988. Supplement 146
- MARSHALL, B. J., ARMSTRONG, J., A., GECHIE, D. B. et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. *The Medical Journal of Australia*, v.142, n.8, p. 436 - 439, Apr. 1985a.
- MARSHALL, B. J., McGECHIE, D. B., ROGERS, P. A. et al. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *The Medical Journal of Australia* , v. 142, n. 8, p. 439 - 444, Apr. 1985b.
- MARSHALL, B. J., WARREN, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet* , p. 1311 - 1314, June 1984.
- MASSUDA, H. K., BOYD, E. J. S. Diagnóstico da infecção por *H. pylori* através de material obtido por biópsia endoscópica. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4* , São Paulo: Medsi, 1993. p. 249 - 261.
- McGOVERN, T. W., TALLEY, N. Y., KEPHART, G. M. et al. Eosinophil infiltration and degranulation in *H. pylori* associated chronic gastritis. *Dig. Dis. Sci.* , v. 36, p. 435 - 440, 1991.

- McNULTY, C. A. M., DENT, J. C., UFF, J. S. et al. Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *GUT*, v. 30, n. 8, p. 1058 - 1062, Aug. 1989.
- McNULTY, C. A. M., WISE, R. Rapid diagnosis of *Campylobacter*-associated gastritis. *The Lancet* , v. 1, p. 1443 - 1444, 1985.
- McNULTY, C. A. M., WATSON, D. M. Spiral bacteria of the gastric antrum. *The Lancet* , p. 1068 - 1069, May 1984.
- MÉGRAUD, F., LAMOULIATTE, H. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer - evidence suggesting causation. *Dig. Dis. Sci.*, v. 37, n. 5, p. 769 - 772, May 1992.
- MÉGRAUD, F., BRASSENS-RABBÉ, M., DENIS, F. et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 27, n. 8, p. 1870 - 1873, Aug. 1989.
- MÉGRAUD, F. Epidemiologia da infecção pelo *Helicobacter pylori*. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v. 1, p. 73 - 87, 1993a.
- MÉGRAUD, F. História natural da infecção por *Helicobacter pylori*. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4*, São Paulo: Medsi, 1993b. p. 219 - 233.
- MIZOKAMI, Y., UENO, M., SHIOZAWA, K. et al. NSAIDs associated gastroduodenal injury and *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A149, 1993.
- MONTGOMERY, E. A., MARTIN, D. F., PEURA, D. A. Rapid diagnosis of *Campylobacter pylori* by Gram's stain. *American Journal of Clinical Pathology*, v. 90, n. 5, p. 606 - 609, Nov. 1988.

- MORRIS, A., RALI, M., BROWN, P. et al. *Campylobacter pylori* infection in biopsy specimens of gastric antrum: laboratory diagnosis and estimation of sampling error. *J. Clin. Pathol.*, v. 42, p. 727 - 732, 1989.
- MORRIS, A. J., ALI, M. R., NICHOLSON, G. I. et al. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann. Inter. Med.*, v. 114, n. 8, p. 662 - 663, Apr. 1991.
- MORRIS, A., NICHOLSON, G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am. J. Gastroenterol.*, v.82, n.3, p.192-199, Mar.1987.
- MOSS, S. F., LEGON, S., BISHOP, A. E. et al. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *The Lancet*, v. 340, p. 930 - 932, Oct. 1992.
- MURAKAMI, K., FUJIOKA, T., SHUTO, R. et al. Influence of *H. pylori* on gastric mucosa: analysis of protective factors and proliferative cell kinetics. *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A152, 1993.
- NEGRINI, R., LISATO, L., ZANELLA, I. et al. *Helicobacter pylori* infection induces antibodies cross-reacting with human gastric mucosa. *Gastroenterology*, v. 101, n. 2, p. 437 - 445, Ag. 1991.
- NEWELL, D. G. Virulence factors of *Helicobacter pylori*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 26, p. 32 - 38, 1991. Supplement 87
- NOGUEIRA, A. M. M. F. *Helicobacter pylori* e câncer gástrico. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4*, São Paulo: Medsi, 1993. p. 303 - 307.
- NOMURA, A., STEMMERMANN, G. N.; CHYOU, P. H. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among japanese americans in Hawaii. *New Engl. J. Med.*, v. 325, p. 1132 - 1136, 1991.

- NURKO, S. S., GARCIA-ARANDA, J. A., CONSUELO, A. et al. Is *Helicobacter pylori* a significant risk factor for persistent diarrhea in mexican children? *Gastroenterology*, v. 104, n. 4, p. A160, 1993. (Abstract)
- O'CONNOR, H. J., WYATT, J. I., WARD, D. C. et al. Effect of duodenal ulcer surgery and enterogastric reflux on *Campylobacter pyloridis*. *The Lancet*, p. 1178 - 1181, Nov. 1986a.
- O'CONNOR, H. J., WYATT, J. I., DIXON, M. F. et al *Campylobacter* like organisms and reflux gastritis. *J. Clin. Pathol.*, v. 39, p. 531 - 534, 1986b.
- OLIVEIRA, C. A., LIMA JÚNIOR, G. F., NOGUEIRA, A. M. M. F. Gastrites. In: PEDROSO, E. R. P., ROCHA, M. O. C., DA SILVA, O.A. (Coord.) *Clínica Médica: os princípios da prática ambulatorial*, São Paulo, [s.n.], 1993. p. 913 - 926.
- ORMAND, J. E., TALLEY, N.J., CARPENTER, H. A. et al. [¹⁴C] urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis. Sci.*, v. 35, n. 7, p. 879 - 884, July 1990.
- PALMER, E. D. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. *Gastroenterology* , v. 27, n.2, p.218 - 220, 1954.
- PARSONNET, J., BLASER, M. J., PEREZ-PEREZ, G. L. et al. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. *Gastroenterology*, v. 102, n. 1, p. 41 - 46, 1992.
- PARSONNET, J., FRIEDMAN, G. D., VANDERSTEEN, D. P. et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New Engl. J. Med.*, v. 325, n. 16, p. 1127 - 1131, Oct. 1991.
- PARSONNET, J. *Helicobacter pylori* e câncer gástrico. *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v. 1, p - 89 - 104, 1993.

- PASSOS, M. C. F. *Helicobacter pylori* e dispepsia funcional. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4*, São Paulo: Medsi, 1993. p. 291 - 302.
- PEÑA, A. S., ENDTZ, H. P., OFFERHAUS, G. J. A. et al. Value of serology (ELISA and immunoblotting) for the diagnosis of *Campylobacter pylori* infection. *Digestion*, v.44, p. 131 - 141, Nov. 1989.
- PEREZ-PEREZ, G. I., DWORKIN, B. M., CHODOS, J. E. et al. *Campylobacter pylori* antibodies in humans. *Ann. Inter. Med.*, v. 109, p. 11 - 17, 1988.
- PHILLIPS, A. D., HINE, K. R., HOLMES, G. K. et al. Gastric spiral bacteria. *The Lancet*, v.2, p. 100 - 101, 1984. (Letter)
- PIÑERO, R. B., POLEO, J. R. Características da infecção por *Helicobacter pylori* na Venezuela. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4*, São Paulo: Medsi, 1993. p. 335 - 342.
- PONTES, J. F. *Campylobacter pyloridis* - patogênico? em que extensão? *Arq. Gastroenterol*, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 1 - 3, 1987.
- PRICE, A. B., LEVI, J., DOLBY, J. M. et al. *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease: microbiology, pathology, and scanning electron microscopy. *GUT*, v. 26, p. 1183 - 1188, 1985.
- QUEIROZ, D. M. M., MENDES, E. N. *H. pylori* e outros microrganismos espiralados gástricos: aspectos microbiológicos. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4*, São Paulo: Medsi, 1993. p. 235 - 248.
- QUEIROZ, D. M. M., MENDES, E. N., ROCHA, G. A. et al. Histamine concentration of gastric mucosa in *H. pylori* positive and negative children. *GUT*, v. 32, p. 464 - 466, 1991.

- QUEIROZ, D. M. M., MENDES, E. N., ROCHA, G. A. et al. H. pylori and gastric histamine concentrations. *J. Clin. Pathol.* , v. 44, p. 612 - 613, 1991.
- QUEIROZ, D. M. M., CABRAL, M. M. D. A., NOGUEIRA, A. M. M. F. et al. Mixed gastric infection by *Gastrospirillum hominis* and *Helicobacter pylori*. *The Lancet* , v. 336, Aug. 1990.
- QUEIROZ, D. M. M., MENDES, E. N., ROCHA, G. A. Indicator medium for isolation of *Campylobacter pylori*. *Journal of Clinical Microbiology*, v. 25, n. 12, p. 2378 - 2379, Dec. 1987.
- RABENECK, L., RANSOHOFF, D. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer: criteria for causation. *Gastroenterology*, p. A109, May 1990.
- RAMIREZ-RAMOS, A. Aspectos da infecção por *Helicobacter pylori* no Peru. In: CASTRO, L. P., ROCHA, P. R. S., COELHO, L. G. V. *Tópicos em gastroenterologia 4* , São Paulo: Medsi, 1993. p. 319 - 333.
- RAMSEY, E. J., CAREY, K. V., PETERSON, W. L. et al. Epidemic gastritis with hypochlorhydria. *Gastroenterology* , v. 76, n. 6, p. 1449 - 1457, June 1979.
- RAUWS, E. A. J., LANGENBERG, W., HOUTHOFF, H. J. et al. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis. *Gastroenterology*, v. 94, n. 1, p. 33 - 40, Jan. 1988.
- RECAVARREN-ARCE, S., LEÓN-BARÚA, R., COK, J. et al. *Helicobacter pylori* and progressive gastric pathology that predisposes to gastric cancer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 26, p. 51 - 57, 1991. Supplement 181.

- ROBERT, M. E., WEINSTEIN, W. Patologia gástrica associada ao *Helicobacter pylori*. *Clinicas de Gastroenterologia da América do Norte*, v. 1, p. 59 - 72, 1993.
- ROLLASON, T. P., STONE, J., RHODES, J. M. Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. *J. Clin. Pathol.*, v. 37, p. 23 - 26, 1984.
- SACK, R. B., GYR, K. *Helicobacter pylori* infection in developing world. *The Lancet*, v. 341, p. 1274 -1275, May 1993.
- SAUERBRUCH, T., SCHREIBER, M. A., SCHÜSSLER, P. et al. Endoscopy in the diagnosis of gastritis diagnostic value of endoscopic criteria in relation to histological diagnosis. *Endoscopy*, v. 16, n. 3, 101 - 104, May 1984.
- SCHUBERT, T. T., BOLOGNA, S. D., NENSEY, Y. et al. Ulcer risk factors: interactions between *Helicobacter pylori* infection, nonsteroidal use, and age. *Am. J. Med.*, v. 94, p. 413 - 418, Apr. 1993.
- SCOTT, N., DIAMENT, R., MURDAY, V. et al. *Helicobacter* gastritis and intestinal metaplasia in a gastric cancer family. *The Lancet*, v. 335, p. 728, Mar. 1990.
- SIPPONEN P., VARIS, K., FRÄKI, O. et al Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis. A clinical follow-up study of 454 outpatients. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, v. 25, n. 10, p. 966 - 973, 1990.
- SIPPONEN, P., KOSUNEN, T. U., VALLE, J. et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastritis in gastric cancer. *J. Clin. Pathol.*, v. 45, p. 319 - 323, 1992.
- SLOANE, R., COHEN, H. Tratamento de consenso da doença gastroduodenal associada ao *Helicobacter pylori*. Opiniões pessoais. *Clinicas de Gastroenterologia da América do Norte*, v. 1, p. 195 - 201, 1993.
-

H.PYLORI

- SOLL, A. H. Pathogenesis of peptic ulcer and implications for therapy. *New Engl. J. Med.*, v. 322, n. 13, p. 909 -916, Mar. 1990.
- SPYCHAL, R. T., GOGGIN, P. M., MARRERO, J. M. et al. Surface hydrophobicity of gastric mucosa in peptic ulcer disease. *Gastroenterology*, v. 98, n. 5, p. 1250 - 1254, 1990.
- STEER, H. W., COLIN-JONES, D. G. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *GUT* , v. 16, n. 8, p. 590 - 597, 1975.
- TAHA, A. S., REID, J., BOOTHMANN, P. et al. Serological diagnosis of *Helicobacter pylori* - evaluation of four tests in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *GUT*, v. 34, p. 461 - 465, Apr. 1993.
- TALLEY, N. J., CAMERON, A. J., SHORTER, R. G. et al. *Campylobacter pylori* and Barrett's esophagus. *Mayo Clin. Proc.* , v. 63, p. 1176 - 1180, Dec. 1988.
- TALLEY, N. J. Papel do *Helicobacter pylori* na dispepsia não ulcerosa. *Clinicas de Gastroenterologia da América do Norte*, v. 1, p. 149 - 163, 1993.
- THOMAS, J. E., GIBSON, G. R., DARBOE, M. K. et al. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *The Lancet* , v. 340, p. 1194 - 1195, Nov. 1992.
- THOMAS, J. E., DOWNES, R. B., LUNN, P. G. et al. Seroepidemiology of *helicobacter pylori* infection in early childhood. *GUT*,v. 32, n. 10, Oct. 1991.
- TYTGAT, G. N. J., NOACH, L. A., RAUWS, E. A. J. Infecção pelo *Helicobacter pylori* e doença ulcerosa duodenal. *Clinicas de Gastroenterologia da América do Norte* , v. 1, p. 125 - 136, 1993.
- VAIRA, D., HOLTON, J., MIGLIOLI, M. et al. *Helicobacter pylori* and other spiral organisms in gastroduodenal disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, v. 8, p. 918 - 926, 1992.

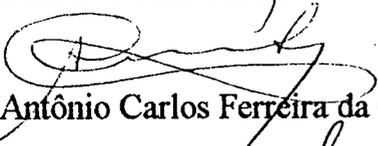
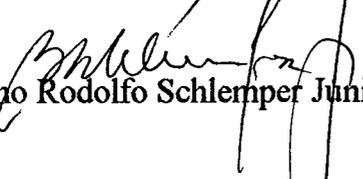
- VAN ZANTEN, S. V., BEST, L., BEZANSON, G. et al. A prospective two and three year follow-up of seroconversion of *Helicobacter pylori* in a randomly selected population. *Gastroenterology*, v. 102, n.4, part. 2, p. A184, 1992.
- VANDENPLAS, Y., BLECKER, U., DEVREKER, T. et al. Contribution of the ¹³C-urea breath test to the detection of *Helicobacter pylori* gastritis in children. *Pediatrics*, v. 90, n. 4, p. 608 - 611, Oct. 1992.
- WAGNER, S., SCHULLER, A., GEBEL, M. et al. *Campylobacter pylori* and acid secretion. *The Lancet*, p. 262 - 268, 1989.
- WARREN, J. R., MARSHALL, B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *The Lancet*, p. 1273 - 1275, June 1983.
- WEE, A., TEH, M., KANG, J. Y. Association of *Helicobacter pylori* with HLA-DR antigen expression in gastritis. *J. Clin. Pathol.*, v. 45, p. 30 -33, 1992.
- WOTHERSPOON, A. C., ORTIZ-HIDALGO, C., FALZON, M. R. et al. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *The Lancet*, v. 338, 1175 - 1176, Nov. 1991.
- WOTHERSPOON, A. C., DOGLIONI, C., DISS, T. C. et al Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet*, v.342, n.8871, p.575-577, Sep. 1993.
- WYATT, J. I., SHALLCROSS, T. M., CRABTREE, J. E. et al. *Helicobacter pylori*, gastritis, and peptic ulceration in the elderly. *J. Clin. Pathol.*, v. 45, p. 1070 - 1074, 1992.
- YOSHIMURA, H. H., EVANS, D. G., GRAHAM, D. Y. DNA - DNA Hybridization demonstrates apparent genetic differences between *Helicobacter pylori* from patients with duodenal ulcer and asymptomatic gastritis. *Dig. Dis. Sci.*, v. 38, n. 6, p. 1128 - 1131, June 1993.



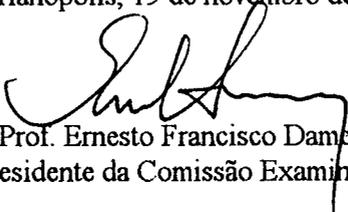
SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL. (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

No dia 19 de novembro de 1993, às 9 horas, no Auditório do Centro de Ciências da Saúde, o aluno do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Medicina Interna - **MARCELINO OSMAR VIEIRA**, submeteu-se à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada "**Estudo sobre Helicobacter Pylori em Adultos submetidos à Endoscopia Digestiva Alta no Hospital Universitário da UFSC**", ocasião em que foram emitidos os seguintes conceitos pela Banca Examinadora:

NOME	CONCEITO
 Prof. Ernesto Francisco Damerau	<u>A</u>
 Prof. Luiz de Paula Castro	<u>A</u>
 Prof. Antônio Carlos Ferreira da Cunha	<u>A</u>
 Prof. Bruno Rodolfo Schlemper Junior	<u>A</u>
CONCEITO FINAL:	<u>A</u>

Florianópolis, 19 de novembro de 1993.


Prof. Ernesto Francisco Damerau
Presidente da Comissão Examinadora



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL. (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATO: *Marcelino Osmar Vieira*

A partir das 9:00 horas do dia dezenove de novembro de mil novecentos e noventa e três, no Auditório do Centro de Ciências da Saúde, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Ernesto Francisco Damerau, Luiz de Paula Castro, Antônio Carlos Ferreira da Cunha, Bruno Rodolfo Schlemper Júnior e Mário Sérgio Soares de Azeredo Coutinho, como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pelo **Dr. MARCELINO OSMAR VIEIRA**, intitulada "ESTUDO SOBRE HELICOBACTER PYLORI EM ADULTOS SUBMETIDOS À ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC". Após explanação feita pelo candidato, o mesmo foi argüido pela Comissão Examinadora, sendo *Aprovado* com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 030/CEPE/83 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna.

NOME:	ASSINATURA:	CONCEITO
Prof. Ernesto Francisco Damerau		A
Prof. Luiz de Paula Castro		A
Prof. Antônio Carlos Ferreira da Cunha		A
Prof. Bruno Rodolfo Schlemper Júnior		A
CONCEITO FINAL:		A

Florianópolis, 19 de novembro de 1993.

Prof. Ernesto Francisco Damerau
Presidente da Comissão Examinadora