



Dissertação | Artigo de revisão bibliográfica
Mestrado Integrado em Medicina

INFEÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* – DA EPIDEMIOLOGIA AO TRATAMENTO

Filipa Rebordão Caiado de Sousa

Orientador

Professor Doutor Fernando Manuel de Castro Poças

Co-Orientador

Dr.ª Daniela Gonçalves Ferreira

Porto 2013

Filipa Rebordão Caiado de Sousa

INFEÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

Dissertação de Mestrado
Integrado em Medicina
submetida no Instituto de
Ciências Biomédicas Abel
Salazar

Ano letivo 2012/2013

Orientador: Professor Doutor
Fernando Manuel de Castro
Poças

Título profissional:
Assistente Hospitalar
Graduado de
Gastrenterologia do Centro
Hospitalar do Porto.
Professor Auxiliar Convidado
do Instituto de Ciências
Biomédicas Abel Salazar,
Universidade do Porto

Co-orientador: Dr.^a Daniela
Gonçalves Ferreira

Título profissional: Interna de
Formação Específica de
Gastrenterologia. Aluna de
Doutoramento do Instituto de
Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Universidade do
Porto

Afiliação: Instituto de
Ciências Biomédicas Abel
Salazar, Rua de Jorge
Viterbo Ferreira n. 228,
4050-313 Porto

Índice

Resumo.....	6
Abstract.....	7
1 . A bactéria.....	8
2 . Epidemiologia.....	9
3 . Transmissão.....	10
4 . Fatores de risco.....	11
5 . Fisiopatologia.....	12
6 . Patologia associada.....	15
7 . Diagnóstico.....	23
8 . Tratamento.....	25
8 . 1 . Resistência da HP.....	25
8 . 2 . Esquemas terapêuticos de erradicação.....	28
9 . <i>Follow-up</i>	32
10 . Conclusão.....	33
Referências bibliográficas.....	34
Anexo - Trends in the eradication rates of <i>Helicobacter pylori</i> infection: a 7-year single center study	

Lista de Abreviaturas

HP: *Helicobacter pylori*

MALT: Tecido linfoide associado à mucosa (*Mucosa associated lymphoid tissue*)

DUP: Doença ulcerosa péptica

VacA: Citocina vacuolizante

CagA: Citocina associada ao gene A

LPS: Lipopolissacarídeo

MHC: Complexo principal de histocompatibilidade (*Major histocompatibility complex*)

FNT: Fator de necrose tumoral

IL: Interleucina

NF: Fator nuclear

IFN: Interferão

TGF: Fator de transformação do crescimento (*Transforming growth factor*)

Th1/ Th2: Células T auxiliares (*T Helper*)

IBP: Inibidor da bomba de prótons

EDA: Endoscopia digestiva alta

UD: Úlcera duodenal

UG: Úlcera gástrica

DRGE: Doença de refluxo gastroesofágico

ECL: Células tipo enterocromafins

EGF: Fator de crescimento epidérmico (*Epidermal growth factor*)

AINES: Anti-inflamatórios não esteroides

ICAM: Moléculas de adesão celular (*Intercellular adhesion molecule*)

ADN: Ácido desoxirribonucleico

PTI: Púrpura trombocitopénica idiopática

PCR: Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase chain reaction*)

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Fatores de virulência associados à *Helicobacter Pylori*.....13

Tabela 2 – Indicações para diagnosticar e tratar a *Helicobacter Pylori*.....22

Índice de Figuras

Figura 1 – Resistência aos antibióticos.....26

Índice de Esquemas

Esquema 1 – Padrão de gastrite e doença resultante.....18

Esquema 2 – Algoritmo para o tratamento da *Helicobacter Pylori*.....32

Resumo

A infeção por *Helicobacter Pylori* afeta cerca de 50% da população mundial. Em Portugal os dados existentes apontam para uma prevalência superior a 60%. A descoberta desta bactéria revolucionou a prática médica em Gastrenterologia.

Hoje sabe-se que a *Helicobacter Pylori* é a principal causa de doença ulcerosa péptica e de dispepsia, duas patologias altamente prevalentes e responsáveis por enormes custos económicos. Esta bactéria é um carcinogéneo tipo 1 estando comprovado o seu papel essencial na cascata que conduz ao cancro gástrico. A infeção por *Helicobacter Pylori* é a principal causa de linfoma gástrico tipo MALT. A anemia ferropénica, a púrpura trombocitopénica idiopática, a gastrite linfocítica e a gastrite de Morbus Menetrier são outras patologias em que está envolvida.

A erradicação da *Helicobacter Pylori*: previne a recidiva de doença ulcerosa péptica (que é a principal causa de hospitalização por hemorragia digestiva alta, melhora os sintomas dispépticos, pode prevenir o desenvolvimento de cancro gástrico se realizada antes do desenvolvimento de lesões pré-malignas e pode tratar o linfoma MALT.

Assim, esta bactéria é responsável por diversas patologias gastroenterológicas de espectro variável, altamente prevalentes e com grande impacto económico-social. A sua erradicação é um tema chave em Gastrenterologia. Contudo, os médicos deparam-se com um problema major – o da resistência crescente da *Helicobacter Pylori* aos antibióticos o que conduz à eficácia reduzida dos esquemas de erradicação disponíveis. Quase vinte anos após o estabelecimento do esquema de erradicação tripla (inibidor da bomba de prótons, amoxicilina, claritromicina), a sua eficácia diminuiu drasticamente estando atualmente em níveis inaceitáveis.

A principal causa desta diminuição é a resistência crescente da *Helicobacter Pylori* à claritromicina. A resistência na Europa cresceu de 9% em 1998 para 18% em 2008-2009. Em Portugal os dados sobre a resistência da *Helicobacter Pylori* são escassos e a eficácia atual do tratamento standard é amplamente desconhecida.

Palavras chave: *Helicobacter Pylori*; Terapêutica de erradicação; Terapêutica tripla; Resistência; Claritromicina.

Abstract

The infection by *Helicobacter Pylori* affects nearly 50% of the world's population. Recent data analysis shows that, in Portugal, it's over 60%. The discovery of this bacteria revolutionized the medical practice in Gastroenterology.

Nowadays, we know that *Helicobacter Pylori* is the main cause of peptic ulcer disease and of dyspepsia, two pathologies highly responsible for huge financial costs. This bacterium is a carcinogen type 1, being tested that its role is essential in mechanisms that leads to gastric cancer. The infection by *Helicobacter Pylori* is, also, the main cause of gastric lymphoma type MALT. The iron deficiency anemia, the idiopathic thrombocytopenic purpura, the lymphocytic gastritis and, last, the Ménétrier's disease are also related with the infection.

The eradication of *Helicobacter Pylori* prevents the relapse of peptic ulcer disease (that is the main reason for upper gastrointestinal bleeding), improves the dyspeptics symptoms, can prevent the development of gastric cancer if performed before premalignant lesions and can treat MALT lymphoma.

As so, this bacterium is responsible for various gastroenterological pathologies of variable spectrum, highly prevalent and with a enormous economic and social impact. Its eradication is the main subject in Gastroenterology. However, the physicians face themselves with a major problem – the crescent *Helicobacter Pylori* antibiotics resistance that leads to the non-efficient eradication schemes at our disposal. Almost twenty years after the triple eradication scheme establishment (inhibitor of proton pumps, amoxicillin, clarithromycin), its effectiveness decreased so drastically that, nowadays, is at an unacceptable level.

The primary cause of this decrease is the resistance of *Helicobacter Pylori* to clarithromycin. In Europe, its resistance grew, from 9% in 1998, to 18% in 2008-2009. In Portugal, there are almost none data analysis about *Helicobacter Pylori* resistance and the effectiveness of the standard treatment is still unexplored.

Key words: *Helicobacter Pylori*; Eradication treatment; Triple therapy; Resistance; Clarithromycin.

1. A bactéria

Em 1982, Warren e Marshall identificaram a *Helicobacter pylori* (HP). Esta descoberta valeu aos dois investigadores australianos o Prémio Nobel da Medicina em 2005.¹

A bactéria, denominada inicialmente *Campylobacter pylori*, é um bastonete microaerófilo Gram-negativo em forma de espiral, medindo aproximadamente 0,5 x 3µm. A microscopia de alta potência revela que os organismos têm 2 a 7 flagelos unidos de bainha unipolar que aumentam a sua mobilidade através de soluções viscosas.² É encontrada mais comumente nas porções mais profundas do gel mucoso que reveste a mucosa. Pode fixar-se no epitélio gástrico, porém em circunstâncias normais não parece invadir as células. A sua organização estratégica permite-lhe viver dentro do ambiente agressivo do estômago. Inicialmente a HP fixa-se no antro, porém com o passar do tempo migra para os segmentos mais proximais do estômago. Se não estiverem presentes as condições de crescimento ideais a bactéria adota uma forma coccóide, que pode ser vista em cultura, que representa uma adaptação a ambientes hostis podendo assim sobreviver por longos períodos nas fezes ou na água.³

In vitro, é um microrganismo de crescimento lento. Os organismos podem ser morfológicamente caracterizados por coloração Gram com a sua típica aparência em espiral ou forma de haste.^{2 3}

O genoma da HP (1,65 milhões de pares de bases) codifica cerca de 1500 proteínas. Entre essa enorme quantidade de proteínas existem fatores que são determinantes essenciais da patogenia e da colonização mediadas pela HP, tais como as proteínas da membrana externa (proteínas Hop), urease e a citotoxina responsável pela formação de vacúolos (VacA). Além disso, a maioria das estirpes de HP contem um fragmento genómico que codifica a ilha da patogenicidade cag (cag-PAI). Vários dos genes que compõem cag-PAI codificam os componentes de uma ilha de secreção tipo IV que translocam o CagA para as células hospedeiras. Após penetrar na célula, o CagA ativa uma série de eventos celulares importantes no crescimento celular e na produção de citocinas. A primeira etapa da infeção pela HP depende da motilidade das bactérias e da sua capacidade de produzir urease, a qual produz amónio a partir da ureia, o que constitui uma etapa essencial na alcalinização do pH circulante. Outros fatores bacterianos incluem catálase, lípase, adesinas, fator ativador das plaquetas e pic B (induz as citocinas). Existem muitas estirpes de HP que se caracterizam pela

capacidade de expressar vários desses fatores (CagA, VacA). É possível que as diferentes doenças relacionadas com a infeção pela HP possam ser atribuídas a diferentes estirpes do organismo com características patogénicas distintas.^{4 5}

2. Epidemiologia

A infeção pela HP apresenta uma distribuição universal e estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infetada.⁶

A variação na taxa de prevalência da bactéria quanto à sua distribuição geográfica está bem definida na epidemiologia do agente, variando com a região geográfica, a raça, a idade e o nível socioeconómico.⁷ Não há diferença entre sexos, embora as mulheres apresentem taxas de reinfeção superiores aos homens.⁸

Observa-se que a infeção é significativamente menos prevalente nos países industrializados, em todas as faixas etárias.⁹ Nos países em desenvolvimento, 80% dos indivíduos podem estar infetados aos 20 anos de idade, enquanto a prevalência é de 20% a 50% nos países industrializados. A prevalência global de HP nos EUA é de cerca de 30%, evidenciando uma taxa mais alta nos indivíduos nascidos antes de 1950 do que aqueles nascidos nas épocas subsequentes.¹⁰

A taxa de infeção pela HP nos países industrializados diminuiu substancialmente nas últimas décadas. Este fenómeno é mais notório nos países industrializados e pode ser explicado pela melhoria das condições e práticas de higiene.¹¹

O aumento contínuo na prevalência da HP observado à medida que a idade aumenta deve-se principalmente a um efeito tipo coorte, refletindo uma transmissão mais alta durante um período no qual os grupos (coortes) precedentes eram crianças.¹⁰

Nos países em desenvolvimento a infeção por HP aumenta rapidamente nos cinco primeiros anos de vida, consistente com uma transmissão pessoa a pessoa (fecal-oral) e com a importância de ambientes de exposição comuns, e depois há um aumento constante e lento, demonstrando uma infeção precoce na infância. Por outro lado, nos países desenvolvidos a infeção aumenta mais lentamente durante a infância, resultando numa aquisição mais tardia da infeção.^{6 12} Nos países em desenvolvimento, a prevalência da infeção é mais alta em todas as faixas etárias, diferença acentuada na infância. Em indivíduos com idade superior a 60 anos, a curva de prevalência atinge um patamar ou entra em leve declínio. O declínio na curva de prevalência da

HP em idosos pode ser explicado pela história natural da gastrite causada pelo agente, que tende a evoluir com atrofia da mucosa gástrica. Dessa forma, a HP perde o seu habitat no estômago.^{8 11 13}

Existem poucos estudos acerca da prevalência na Europa. Um estudo realizado em Portugal, numa população pediátrica de Lisboa (844 crianças dos 0 aos 15 anos) demonstrou uma prevalência global de HP de 31,6% . A idade média de aquisição era de 6,3 anos.¹⁴

A mortalidade associada à infeção pela HP não é conhecida ao certo mas parece ser mínima, aproximadamente 2,4% de toda a população infetada e deve-se às complicações associadas à infeção, tais como a perfuração da úlcera gástrica, linfoma de MALT e cancro gástrico. A morbidade da infeção pode ser muito elevada, dado que pode acarretar inúmeras patologias com repercussões no quotidiano.^{7 8 11 13}

3. Transmissão

O ser humano é o principal reservatório de HP, não tendo ainda sido encontrados animais que sirvam de reservatórios significativos. Estudos demonstraram colonização da bactéria em gatos domésticos, sugerindo que os mesmos possam servir como reservatórios e vetores para o agente.¹⁵ Podem existir reservatórios no ambiente; águas contaminadas são fontes importantes em determinadas áreas. A transmissão interpessoal é considerada a mais importante.¹⁶

O mecanismo exato da transmissão é desconhecido; o único facto aceite universalmente é que a bactéria só consegue alcançar a mucosa gástrica pela boca, pois trata-se de um microrganismo não-invasivo. O organismo é frágil em condições laboratoriais, sugerindo viabilidade limitada fora do hospedeiro. As altas taxas de prevalência em indivíduos que vivem em condições de aglomeração humana sugerem que a transmissão pessoa-pessoa seja um mecanismo importante na transmissão do agente. As vias de infeção aceites atualmente incluem a fecal-oral e a oral-oral. Não há transmissão através de contactos sexuais ou por insetos vetores.^{7 16}

3.1. Fecal-Oral/ Oral-Oral

Para a população em geral esta é a via de transmissão mais importante, seja através da saliva, do vômito, da placa dentária, suco gástrico ou das fezes.⁷ A incidência aumentada entre institucionalizados e famílias suporta esta transmissão pessoa a pessoa.

A cavidade oral tem sido proposta como reservatório da infeção e reinfeção pela HP, pois a regurgitação do suco gástrico pode contaminar a boca, predispondo a colonização por essa bactéria por tempo indeterminado. Além disso, observa-se que o tratamento de erradicação da HP por via sistémica não elimina o agente da placa dentária, permitindo que atue como reservatório permanente da bactéria.¹⁷

A HP apresenta alto grau de diversidade genotípica, e a maioria dos indivíduos possui estirpes de padrão único. A concordância de tipos moleculares encontrados entre membros da mesma família indica que a transmissão ocorre frequentemente entre esses indivíduos. No entanto, não se pode descartar a possibilidade de esses elementos terem adquirido a doença por exposição à fonte comum de infeção.¹²

3.2. Transmissão iatrogénica

Apesar do isolamento da HP no suco gástrico de pacientes infetados variar de 0% a 58% esse material é rico em HP (19⁵ bactérias/ml), podendo servir como fonte de infeção durante os procedimentos diagnósticos realizados por via endoscópica. Estudos mais antigos referem haver transmissão por cada 4 em 1000 endoscopias, com a desinfeção com álcool. Desinfeções meticulosas garantem a eliminação da HP.¹⁸

Um estudo mais recente demonstrou um risco aumentado (1,6) de infeção por HP entre os profissionais de saúde da gastroenterologia.¹⁹

4. Fatores de risco

4.1. Intrínsecos

Como referido anteriormente, o período de maior aquisição da infeção pela HP é durante a infância e a infeção é virtualmente igual em ambos os sexos. Estudos epidemiológicos em indivíduos assintomáticos demonstram que, frequentemente, a prevalência da infeção pela HP difere significativamente entre subgrupos populacionais que convivem numa mesma área. Um estudo realizado nos EUA demonstrou uma prevalência significativamente maior em negros do que em brancos, tendo sido constatado o mesmo fenómeno na África do sul. A explicação para este fenómeno é desconhecida, embora se acredite que seja determinado pela contribuição de fatores socioeconómicos, ambientais e práticas culturais, além de possível predisposição genética.^{20 21 22}

4.2. Extrínsecos

Estudos demonstraram que a infecção pela HP apresenta relação inversa com o rendimento familiar. A taxa de prevalência variou significativamente com o grau de escolaridade. Hábitos de higiene precários e más condições habitacionais foram relacionadas com aumento da infecção pela HP. As descrições de surtos de infecção por HP, observados em famílias, causados por estirpes geneticamente semelhantes, confirmam o risco elevado de infecção das aglomerações.^{20 21 22}

5. Fisiopatologia

Estudos apontam para que o resultado final específico da infecção por HP (gastrite, doença ulcerosa péptica (DUP), linfoma de MALT gástrico, cancro gástrico) seja determinado por uma complexa interação entre fatores bacterianos e relacionados com o hospedeiro. Os fatores bacterianos são os fatores patogénicos mais estudados em comparação com os fatores relacionados com o hospedeiro que ainda não foram totalmente esclarecidos.²³

5.1. Fatores bacterianos

A forma espiralada e os flagelos da HP possibilitam uma locomoção aprimorada pelo muco, impossível para outros tipos de bactérias que ficam aprisionadas no mesmo.

A HP é capaz de facilitar a fixação no estômago, induzir uma lesão mucosa e evitar a defesa do hospedeiro. Diferentes estirpes de HP produzem diferentes fatores de virulência. Uma região específica do genoma bacteriano, a ilha da patogenicidade, codifica os fatores de virulência: citocina associada ao gene A (CagA) e picB. A citocina vacuolizante (VacA) também contribui para a patogenicidade, apesar de não ser codificado dentro da ilha de patogenicidade. Esses fatores de virulência, juntamente com outros componentes bacterianos, podem causar dano mucoso. A urease, que torna possível a fixação das bactérias no estômago ácido, gera NH₃, que pode danificar as células epiteliais.^{16 24} As bactérias produzem fatores superficiais que são quimiotáxicos para neutrófilos e monócitos, que, por sua vez, contribuem para a lesão das células epiteliais. A HP produz protéases e fosfolipases que desintegram o complexo glicoproteínas-lipídeo do gel mucoso, reduzindo, assim, a eficácia dessa primeira linha de defesa mucosa.⁸ A HP expressa adesinas, que facilitam a fixação das bactérias nas células epiteliais gástricas. O LPS das bactérias Gram-negativas costuma desempenhar papel proeminente na infecção, porém o lipopolissacarídeo

(LPS) da HP exerce baixa atividade imunológica em comparação com aquela de outros organismos, podendo promover uma inflamação crónica latente. A catalase permite que a HP sobreviva à resposta inflamatória, neutralizando as espécies reativas de oxigénio libertadas pelos neutrófilos. A picB é o gene primariamente responsável pela indução da interleucina (IL) -8.^{16 25}

Tabela 1 – Fatores de virulência associados à HP²⁵

Fatores de virulência	Função
Urease	Neutraliza ácidos gástricos; estimula a quimiotaxia de monócitos e neutrófilos; estimula a produção de citocinas inflamatórias.
Proteína de choque térmico (HspB)	Amplifica a produção de urease.
Proteína inibidora de ácidos	Induz hipocloridria durante a infeção aguda por bloquear a secreção ácida das células parietais.
Flagelos	Permitem a penetração no interior da camada de muco gástrico e a proteção contra o ambiente ácido.
Adesinas	Medeiam a ligação a células do hospedeiro; exemplos de adesinas são hemaglutininas, adesina de ligação ao ácido siálico, adesina do grupo sanguíneo de Lewis.
Mucinase	Degrada o muco gástrico.
Fosfolipases	Degrada o muco gástrico.
Superóxido dismutase	Impede a destruição fagocítica por neutralizar metabólitos do Oxigénio.
Catalase	Impede a destruição fagocítica, neutraliza os peróxidos.
Citotoxina vacuolizante	Induz a vacuolização em células epiteliais; estimula a migração de neutrófilos para a mucosa.
Fatores mal definidos	<i>HP:</i> Estimula a secreção de IL-8 pelas células epiteliais gástricas, que recruta e ativa neutrófilos. Estimula as células da mucosa gástrica a produzir fator ativador de plaquetas, que estimula a secreção de ácidos gástricos. Induz o óxido nítrico sintase em células epiteliais gástricas, que medeia a lesão tecidual.

5.2. Fatores relacionados com o hospedeiro

Apesar da HP ser uma bactéria não invasiva, estimula uma resposta inflamatória e imune intensa. Inúmeros fatores contribuem para as alterações. A colonização bacteriana, a persistência, virulência e resultante resposta imune inata e adquirida são importantes na patogênese. A resposta inflamatória à HP inclui o recrutamento de neutrófilos, linfócitos, macrófagos e plasmócitos. O patógeno produz uma lesão local por se fixar às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II que se expressam nas células epiteliais gástricas, induzindo a morte celular (apoptose).²⁶

O organismo produz várias substâncias antigénicas (urease, LPS) que podem ser fagocitadas e processadas pelos macrófagos da lâmina própria e pelas células T ativadas. A ruptura celular, particularmente adjacente a junções epiteliais estreitas, aumenta a apresentação à lâmina própria e facilita a estimulação imune. Subsequentemente há produção de citocinas inflamatórias, como IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (FNT) α e especialmente IL-8.^{16 27}

A IL-8 é um potente fator quimiotático e ativador de neutrófilos. A HP ativa a transcrição do fator NF- κ B que por sua vez aumenta a produção da IL-8. O fator nuclear (NF)- κ B também regula a expressão de genes responsáveis pela inflamação adicional e desempenha um papel na resposta da mucosa a outras infeções bacterianas. Bactéria que expressam CagA e VacA conseguem induzir mais IL-8 do que aqueles que não expressam. FNT α também aumenta a produção de IL-8 pela mucosa inflamada.²⁸

A resposta das células B ocorre localmente na mucosa gastroduodenal e sistemicamente através da produção de anticorpos IgG e IgA a vários antígenos produzidos. Estes anticorpos lesam os tecidos localmente e modulam a inflamação; estão presentes durante toda a infeção ativa e desaparecem após a erradicação bem sucedida. Anticorpos contra CagA são detetáveis no tecido gástrico e no sangue e permitem a identificação de uma infeção presumivelmente com organismos mais virulentos. O papel dos anticorpos não é claro, mas sabe-se que a IgA inibe a apresentação dos antígenos, provoca ruptura da adesão bacteriana e neutraliza várias toxinas; a IgG ativa o complemento e facilita a ativação dos neutrófilos. Também existem anticorpos contra autoantígenos como IL-8 por exemplo.^{16 26}

As células T também são ativadas e parecem ser hiporesponsivas. B7-H1, um membro da família de proteínas B7 (associadas à inibição de células T) parece estar envolvido na supressão da proliferação de células T e síntese de IL-2, contribuindo para a cronicidade da infeção. Diferentes células T auxiliares podem ser distinguidas pelos perfis de secreção de citocinas. Células Th1 (*T helper*) promovem a resposta imune através de FNT α e interferão (IFN) γ , enquanto as Th2 produzem IL-4, IL-10 e fator de transformação do crescimento (TGF) β . Isto provoca lesão das células epiteliais através da produção de espécies reativas de oxigénio, mediada pelos neutrófilos, e a apoptose relacionada com a interação com células T (células Th1 ou TH1) e IFN- γ .²⁷

A infeção por HP leva a um fluxo aumentado de leucócitos e a um aumento de agregados de plaquetas e leucócitos nas vénulas gástricas. A deteção destes agregados na circulação e de plaquetas ativadas sugere a sua contribuição para a disfunção microvascular e recrutamento de células inflamatórias.²⁹

Nem todos os doentes infetados desenvolvem doença clínica, sugerindo a importância dos fatores do hospedeiro. Polimorfismos da IL-1 (e possivelmente IL-10) parecem determinar a intensidade da resposta inflamatória à infeção, resultando em híper ou hipossecreção ácida gástrica e risco para cancro gástrico.³⁰

Concluindo, o efeito final da HP sobre o trato gastrintestinal é variável e é determinado tanto por fatores bacterianos como por fatores relacionados com o hospedeiro.

6. Patologia associada

6.1. Gastrite

A causalidade entre a HP e a gastrite foi demonstrada após um grupo de voluntários ter ingerido os organismos com desenvolvimento subsequente de dor epigástrica, náuseas, vômitos e alterações inflamatórias na biópsia gástrica.³¹ A infeção por HP causa a maioria dos casos de gastrite crónica. A gastrite crónica afeta dois terços da população mundial sendo um dos distúrbios inflamatórios crónicos mais comuns nos humanos.¹⁶

Logo após a infeção por HP, o padrão de gastrite aguda envolve preferencialmente o antro gástrico. As alterações histológicas da gastrite aguda incluem uma intensa infiltração neutrofílica da mucosa e da lâmina própria. Na gastrite grave pode ocorrer

também edema das fovéolas gástricas, perda de mucina, erosão do citoplasma justaluminal e descamação da superfície foveolar. Tanto os neutrófilos como a HP são responsáveis pela destruição do epitélio.³² A gastrite aguda produz uma hipocloridria transitória, cerca de dois dias após a infeção, facilitando a colonização inicial e promovendo a ativação da inflamação. Este mecanismo não está totalmente compreendido. A hipocloridria transitória não se deve à perda de células parietais pois estas são abundantes na histologia das biópsias gástricas e a permeabilidade gástrica é normal. Hipóteses sugerem a que a IL 1 β , a IL-8 e a estirpe vacA sejam responsáveis por esta hipocloridria epidémica inibindo a bomba de prótons transitoriamente.³³ A gastrite aguda evolui na maioria dos casos para gastrite crónica a não ser que seja tratada com os antibióticos adequados.¹⁶

Na gastrite crónica, a HP reside primariamente na camada mucosa imóvel, adjacente às células epiteliais e fovéolas gástricas. As glândulas não costumam ser envolvidas. Esta localização reflete a afinidade da HP pelas células da mucosa gástrica; HP não se liga a outro tipo de células.³⁴

A história natural da gastrite crónica por HP consiste num estadio precoce de predominância antral com envolvimento mínimo do corpo. A resposta inflamatória induz a secreção de gastrina pelas células G do antro, provocando uma secreção exagerada de gastrina e diminuição de somatostatina. A gastrina atinge o corpo gástrico estimulando as células parietais com conseqüente aumento da secreção ácida. Níveis persistentemente elevados de gastrina e de ácido gástrico podem danificar o duodeno e resultar numa úlcera duodenal (UD). Com a perpetuação da inflamação, há uma perda gradual de células G produtoras de gastrina e células parietais, condicionando uma queda da secreção ácida e o desenvolvimento de atrofia gástrica com metaplasia intestinal. Estas alterações facilitam a migração da HP para o corpo gástrico, levando a gastrite do corpo, com atrofia e concomitante hipocloridria. A inflamação do corpo gástrico aumenta portanto a hipocloridria assim como as citocinas, IL-1 β , que suprimem a função das células parietais. Este padrão de gastrite associa-se preferencialmente às úlceras gástricas (UG). A terapia de erradicação leva a um aumento da secreção ácida nestes pacientes.^{35 36}

Conclui-se que o padrão da gastrite e respetivo distúrbio da produção de ácido determinam a evolução clínica da infeção. A erradicação da HP resolve a gastrite e pode resolver, pelo menos parcialmente, o distúrbio da secreção ácida.³⁷

Sabe-se também que a supressão ácida com um inibidor da bomba de prótons (IBP) interfere na distribuição e no padrão da gastrite, favorecendo um padrão de predominância do corpo gástrico. Isto pode acelerar a perda de glândulas especializadas culminando em gastrite atrófica. A erradicação da HP nos doentes que utilizam IBPs cronicamente cura a gastrite e previne a evolução para gastrite atrófica.³⁸

6.2. Doença ulcerosa péptica

A maioria dos doentes com UD estão infetados pela HP, estudos detetaram a HP em 80% a 95% dos casos. A presença da HP deve ser determinada em todos os doentes com DUP antes de iniciar o tratamento. No entanto a prevalência da HP nos doentes com DUP está a mudar em diferentes partes do mundo; na Europa e nos Estados Unidos da América a infeção por HP caiu para uma faixa de 50% a 75%, isto pode dever-se ao declínio da infeção por HP e aumento do uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINES).³⁹

Os mecanismos responsáveis pelo contributo da HP na formação da úlcera são vários, secreção ácida aumentada, metaplasia gástrica, resposta imune e mecanismos de defesa da mucosa. A estirpe bacteriana, o hospedeiro e fatores ambientais também desempenham um papel na patogenia da doença.⁴⁰

A infeção aguda por HP induz um curto período de hipocloridria, e posteriormente, leva a um aumento da produção ácida basal e estimulada, através do aumento da gastrina que tem uma ação trófica nas células parietais e nas células tipo enterocromafins (ECL), assim como estimula a histamina. A infeção por HP também provoca uma diminuição dos níveis de somatostatina, um inibidor potente da síntese de gastrina e de ácido gástrico. Estudos apoiam que este seja o mecanismo inaugural, e não a hipergastrinemia.³³

A metaplasia gástrica é a resposta da mucosa à agressão persistente da hiperacidez, ocorrendo quando o pH é inferior a 2,5. Para além da hipersecreção ácida, a HP diminui a produção de bicarbonato, contribuindo para o pH baixo. As áreas de metaplasia são colonizadas pela HP (observado em biópsias histológicas), enfraquecendo a mucosa e tornando-a mais suscetível à lesão.⁴¹

Apesar da HP ser um microrganismo não invasivo, estimula uma intensa resposta inflamatória e imune que desempenham um papel importante na formação da DUP. A resposta inclui um aumento da produção de citocinas inflamatórias como IL-1, IL-6, FNT α e particularmente IL-8.²⁶

A HP também atua prejudicando os fatores de defesa da mucosa tais como, o fator de crescimento epidérmico (EGF) e TGF α , potentes inibidores da secreção de ácido e estimuladores do crescimento da mucosa e proteção, diminuindo a produção de bicarbonato pela mucosa duodenal proximal e aumentando as proteases que degradam as glicoproteínas do muco. A erradicação contraria todos estes mecanismos, normalizando os níveis de EGF e TGF, aumentando a produção de bicarbonato e diminuindo a produção de proteases.⁴²

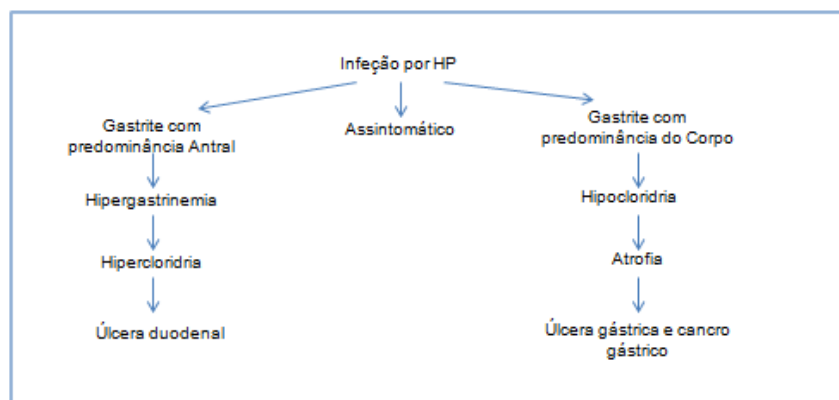
Visto que apenas 10% a 15% dos doentes infetados por HP desenvolvem DUP outros fatores importantes devem estar presentes para determinar essa evolução. Um fator importante é a estirpe bacteriana, 85% a 100% dos doentes com DUP possuem estirpes com cadeias CagA comparado com 30% a 60% de doentes infetados com essa estirpe que não desenvolvem DUP. Um gene específico da HP, dupA, parece estar associado à DUP, provocando uma inflamação antral mais intensa e níveis mais elevados de IL-8.⁴³ Fatores genéticos de suscetibilidade individual também foram implicados na patogenia. Foi sugerido que os doentes infetados que acabam por desenvolver DUP têm uma massa de células parietais intrinsecamente maior e são mais sensíveis à gastrina, justificando a resposta exagerada à mesma. Para terminar, fatores ambientais tais como o tabaco e os AINES podem aumentar o risco de DUP.³⁰

40

O padrão de colonização da HP influencia o resultado final da DUP. As UD tipicamente têm gastrite de predominância antral, pouca ou nenhuma atrofia, com secreção ácida normal ou aumentada. Pelo contrário, as UG estão associadas a gastrite extensa, metaplasia intestinal difusa e hipocloridria.^{36 40}

Um estudo demonstrou taxas de remissão de 97% em UG e de 98% nas UD em doentes com erradicação bem-sucedida da HP. O tratamento da infeção diminui a incidência de recorrência da DUP e normaliza os níveis de gastrina e somatostatina no prazo de um ano.^{36 40 41}

Esquema 2. Padrão de gastrite e doença resultante



6.3. Dispepsia funcional

Não existe um mecanismo patofisiológico definitivo para a dispepsia funcional, sugerindo um grupo heterogéneo de distúrbios. Com frequência, entre os doentes com queixas dispépticas coexistem sintomas da síndrome do intestino irritável, nalguns existe algum grau de dismotilidade gástrica (gastroparésia, disfunção do piloro) e noutros coexiste a DUP. O papel da infeção por HP tem sido investigado e vários estudos observaram um aumento da infeção entre estes doentes.⁴⁴ Sendo a infeção por HP uma causa comum e potencialmente reversível de dispepsia funcional, a erradicação é recomendada. A erradicação da bactéria leva a uma resolução significativa da sintomatologia, com um número necessário para tratar de 12.⁴⁵ A erradicação diminui em 25% as consultas médicas por dispepsia entre 2 a 7 após a erradicação.⁴⁶

Para estes doentes, surge uma estratégia particular. “Testar e tratar” é uma estratégia que envolve testes não invasivos para diagnosticar a presença de HP em doentes dispépticos, e se presente, procede-se ao tratamento. É uma estratégia de baixo custo e evita o desconforto da endoscopia digestiva alta (EDA). Esta estratégia não se aplica a todos os doentes. É indicada principalmente aos doentes abaixo de uma determinada idade (varia entre os países consoante o risco de cancro gástrico, mas na Europa recomenda-se quando inferior a 55 anos) e sem sinais de alarme (perda ponderal, disfagia, hemorragia gastrointestinal, massa abdominal e anemia ferropénica). Esta estratégia associa-se a benefícios significativos da sintomatologia e foi validada entre os cuidados de saúde primários, nos quais se apresentam a maioria dos doentes com queixas dispépticas.^{47 48 49}

O teste respiratório com ureia e o teste de antigénio fecal são os dois exames recomendados para esta estratégia. São ambos não-invasivos, e têm sensibilidade e especificidade elevadas, respetivamente de 88% a 95% e 95% a 100% para o teste respiratório e 94% e 92% para o antigénio fecal.⁵⁰

Nos doentes dispépticos com sinais de alarme, referidos anteriormente, e com um risco aumentado de cancro gástrico (seja pela idade ou região geográfica) recomenda-se a EDA em detrimento da estratégia “testar e tratar”.⁴⁵

6.4. Linfoma MALT

A maioria dos casos associa-se à infeção pela HP.³⁶ O desenvolvimento deste pode dever-se à expressão específica da proteína CagA pela HP. Anticorpos IgG

séricos são mais comuns nos doentes com o linfoma do que nos outros. Outras espécies de *Helicobacter* podem estar envolvidas, tal como a *H. heilmanni*.⁵¹ O diagnóstico baseia-se em critérios histológicos de presença de marcadores de células B pela imunohistoquímica.

Evidências demonstram que a erradicação da HP suporta a remissão do MALT. Os estadios precoces da doença (I/II) e os linfomas de baixo grau, podem ser tratados curativamente pela erradicação da bactéria. Isto acontece em 60% a 80% dos casos.⁵²

Quando a translocação t(11/18) é identificada no doente com linfoma de MALT a erradicação da HP não é eficaz na cura e são necessários tratamento adjuvantes alternativos.³⁶

6.5. Cancro gástrico

Em 1994 a *International Agency for Research on Cancer (IARC)* declarou a HP um carcinogéneo humano para o adenocarcinoma gástrico. O adenocarcinoma é responsável por mais de 90% dos tumores que afetam o estômago.⁵³ Foi proposto um modelo de carcinogénese para o adenocarcinoma: gastrite superficial, gastrite crónica atrófica, metaplasia intestinal, displasia e carcinoma. A HP causa gastrite crónica e atrofia gástrica, dois passos precoces do modelo. Para além disso, a sua associação foi comprovada ao identificar as bactérias em exames histológicos de doentes com cancro gástrico ou lesões pré-malignas, estudos mostraram um risco três vezes superior de cancro gástrico entre a população infetada por HP.⁵⁴

Diversas hipóteses foram propostas para explicar o papel da HP na carcinogénese. A infeção por HP induz a interação de neutrófilos com as moléculas de adesão celular (ICAM-1), resultando na migração e adesão dos mesmos à superfície epitelial.⁵⁴ Os neutrófilos recrutados produzem óxido nítrico sintase, libertam óxido nítrico e metabolitos reativos de oxigénio (superóxido) que provocam dano ao ácido desoxirribonucleico (ADN).⁵⁵ Esta lesão é seguida de mutações e transformação maligna. Outra hipótese envolve a hipocloridria; após a perda de células parietais na gastrite atrófica e metaplasia, o pH fica elevado.³³ Nestas condições forma-se nitrito que interage com outros compostos de nitrogénio. A apoptose também desempenha uma função neste modelo; após lesão do ADN a apoptose ocorre como um mecanismo de proteção replicativa da mutação.⁵⁶ A atrofia gástrica com destruição de glândulas pode ser o resultado da apoptose. A HP parece sensibilizar as células epiteliais para a apoptose ao estimular fatores inflamatórios como FNT α , IL-1 β e

estimulando o recetor Fas nas células epiteliais. Os doentes infetados apresentam um aumento na taxa de apoptose, que retorna ao normal após a erradicação. Na displasia gástrica existem evidências de um aumento da proteína anti apoptose, Bcl-2.^{26 56}

Sendo que a maioria dos doentes infetados pela HP não desenvolve a neoplasia, outros fatores determinantes devem estar implicados. A infeção pela HP interage com fatores genéticos do hospedeiro, fatores bacterianos e ambientais.^{36 54} A estirpe da bactéria é um determinante do desenvolvimento do cancro, as cadeias CagA positivas estão associadas a uma maior frequência de lesões pré-malignas e a cancro gástrico.⁵⁷ Pelo contrário o gene dupA (associado à DUP) está associado a menor risco de cancro gástrico. Polimorfismos da IL-10 estão associados a risco aumentado de cancro gástrico não-cárdia.³⁰ A história familiar positiva foi associada a um risco aumentado de cancro gástrico (até 3 vezes mais).⁵⁴

A terapêutica de erradicação da HP é eficaz na prevenção do cancro gástrico se for instituída antes do estabelecimento das lesões pré-malignas. Quanto mais avançado for o estadio das lesões pré malignas menor a probabilidade de interromper o desenvolvimento de cancro gástrico. Em relação à atrofia gástrica, a erradicação pode abrandar ou até mesmo reprimir a progressão da atrofia. Em alguns casos verifica-se a regressão da mesma. No entanto as opiniões diferem. Quanto à irreversibilidade da metaplasia intestinal, o consenso é universal.^{58 59}

A erradicação da HP para prevenir o cancro gástrico deve ser considerada nos seguintes casos: doentes com familiares de 1º grau com um diagnóstico de cancro gástrico; doentes com antecedentes de neoplasia gástrica previamente tratada endoscopicamente ou ressecção gástrica subtotal; doentes com risco de pangastrite severa e atrofia severa; doentes com inibição da secreção ácida por mais de um ano; doentes com fortes riscos ambientais, seja tabagismo pesado, elevada exposição a poeiras, carvão, quartzo, cimento ou trabalhadores de pedreiras e em doentes infetadas pela HP que tenham receio de cancro gástrico.⁵⁰

Estes resultados ilustram o potencial de um programa de rastreio para o cancro gástrico em regiões de alto risco. Uma erradicação precoce da HP tem melhor custo-eficácia do que uma estratégia de vigilância.

6.6. Outras

Desde a descoberta da HP, a bactéria tem sido alvo de investigação acerca do seu potencial papel no desenvolvimento, e associação com diversas doenças extra

gástricas. As patologias mais estudadas foram a doença cardíaca isquémica, a púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) e a anemia ferropénica.

A PTI demonstra a ligação mais forte com a infeção por HP, com uma resposta plaquetária global em mais de 50% dos doentes adultos que foram tratados, em quase todos os estudos.⁶⁰ Estes achados são a favor de uma estratégia do tipo “Testar e tratar” a HP nos doentes com PTI.⁶¹

Foi descrita uma associação entre gastrite por HP e anemia por deficiência de ferro, que pode responder à erradicação, aumentando os níveis de hemoglobina.⁶² O mecanismo ainda não está bem definido, mas supõe-se que a necessidade de ferro como fator de crescimento para a HP e a gastrite atrófica estejam envolvidas.⁶³

Estudos puderam estabelecer uma relação com a cardiopatia isquémica, provando a associação significativa entre eventos coronários agudos e seropositividade para estirpes CagA. A HP parece estar envolvida na progressão da aterosclerose possivelmente através de mecanismos de mimetização molecular ou por aumento dos níveis de anticorpos anti-hsp65.^{61 64}

A associação com outras patologias é mais controversa e necessita de maior sustentação. Foram descritas associações entre a infeção por HP e cancro colorretal, pólipos colorretais⁶⁵, neoplasias do pâncreas⁶⁶ e doenças neurológicas (doença de Alzheimer, doença de Parkinson e AVEs).^{67 68} Mas são insuficientes para se estabelecer uma relação causal ou terapêutica.⁶¹

Tabela 2. Indicações para diagnosticar e tratar a HP⁵⁰

<p>Estabelecidos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • DUP ativa (UG ou UD) • História de DUP (não tratada) • Linfoma MALT gástrico (baixo grau) • Após resseção gástrica de cancro gástrico (estadio precoce) • Dispepsia de longa duração não investigada
<p>Controversos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dispepsia não ulcerosa • Doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) • Utilizadores de AINES • Anemia ferropénica inexplicável • Populações com elevado risco de cancro gástrico

7. Diagnóstico

7.1. Exames auxiliares de diagnóstico (EAD) não invasivos

O teste respiratório com ureia marcada com carbono-13 (não radioativo, pelo que não existem limitações à sua utilização) continua a ser o melhor método não invasivo para diagnosticar a infeção; é simples, rápido, e tem elevada sensibilidade e especificidade, superiores a 90%.⁶⁹ O teste baseia-se na atividade da urease que está presente no estômago dos doentes infetados pela HP. A enzima transforma ureia em amónia e dióxido de carbono, e este último é medido por exalação.⁷⁰

Nos últimos anos, o teste de antigénio fecal desenvolveu-se no sentido de substituir os anticorpos policlonais por anticorpos monoclonais incrementando a acurácia do método; a precisão diagnóstica é considerada equivalente à do teste respiratório com ureia, se o laboratório acreditado utilizar anticorpos monoclonais, tanto no diagnóstico inaugural como na confirmação da erradicação. Existem duas formas disponíveis: ELISA e testes rápidos com técnicas imunocromatográficas, estes últimos apresentam eficácia limitada pelo que se recomenda a primeira técnica.⁷¹

Os exames sorológicos de imunoglobulinas possuem uma acuidade de 90% a 95% e são muito úteis para o diagnóstico inicial. Sendo esta uma infeção crónica, apenas a deteção da IgG é considerada, e a técnica favorita é ELISA. A maior desvantagem da sorologia é que não distingue a infeção ativa da exposição prévia; os anticorpos podem persistir no doente por longos períodos de tempo.⁷²

Os exames sorológicos são importantes pois são os únicos métodos que não são afetados pelas alterações gástricas locais que levam a diminuição da carga bacteriana e consequentemente a resultados falsos negativos. Isto deve-se ao facto dos anticorpos contra a HP, especialmente os específicos para o antigénio CagA, permanecerem elevados nas situações de queda de carga bacteriana e por longos períodos de tempo após a erradicação da HP. Daí que, embora a diminuição de 20% do título de anticorpos ao fim de seis meses possa significar a cura, pode levar mais de dezoito meses a negativar.⁷³ Os IBPs levam a um aumento do pH gástrico, que por sua vez induzem modificações estruturais no estômago. A carga bacteriana diminui significativamente, especialmente no antro gástrico, causando resultados falsos negativos nos testes diagnósticos, com exceção da sorologia.⁷⁴ Recomenda-se a interrupção dos mesmos durante pelo menos duas semanas antes dos exames de cultura, de histologia, dos testes rápidos da urease, do teste respiratório com ureia e

do teste do antígeno fecal, permitindo assim a repopulação bacteriana do estômago. A sorologia é o único exame que não sofre variações com os IBP's.^{50 73 74}

Os inibidores H2 também podem acarretar alguns falsos negativos mas numa extensão muito inferior e por isso não está preconizada a interrupção dos mesmos antes da realização dos exames diagnósticos.^{50 74}

Os testes comerciais utilizam antígenos diferentes, e são os que possuem um peso molecular mais elevado ou mais baixo que parecem ser mais específicos. Existem bastantes testes com sensibilidade superior a 90%. Apenas estes estão recomendados.⁷⁵

7.2. EAD Invasivos

Diversos exames baseados em biópsias podem ser realizados aquando de EDA, como o teste rápido da urease, o exame histológico e a cultura bacteriana. O interesse principal da cultura deve-se à possibilidade de serem feitos testes de suscetibilidade antimicrobiana.

Relativamente ao exame histológico a discussão é controversa. Este pode ser útil no diagnóstico primário da infeção por HP e fornece informações adicionais como a presença de gastrite e grau de inflamação, presença de metaplasia intestinal e linfoma MALT gástrico. Recomendam-se várias biópsias (3,4) da grande curvatura do antro e corpo. As limitações desta técnica incluem a variabilidade inter-observador, o tipo de coloração (melhora com Giemsa), a densidade da HP varia nos diferentes locais podendo levar a erros e a sensibilidade da histologia pode diminuir com a terapêutica anti secretora.⁷⁶

A HP pode ser identificada nas culturas de biópsias gástricas, isoladas num meio de agar a 37°C durante 5 dias. As colónias são gram negativas, urease, oxidase e catalase positivas. O exame cultural tem elevada especificidade (100%) e uma sensibilidade menor. Isto pode dever-se a um número insuficiente de biópsias, atraso no transporte até ao laboratório ou exposição a ambiente aeróbico. Antibióticos e IBPs também reduzem a sensibilidade da cultura.^{2 50 73}

O teste rápido da urease baseia-se na atividade da enzima urease da HP que transforma o reagente do teste em amónia. A amónia aumenta o pH, que é detetado por um indicador. Estão disponíveis diversos testes comerciais, podendo dar um resultado entre 1 hora a 24 horas. Todos possuem elevada sensibilidade e

especificidade, 85% a 95% e 95% a 100% respetivamente. A sensibilidade é afetada pelo número de bactérias presentes na biópsia. Comparativamente com a histologia e cultura, estes testes são mais rápidos, baratos e com acurácia semelhante.⁷⁷

Novos testes moleculares foram desenvolvidos recentemente para detetar HP e a resistência à claritromicina e/ou fluoroquinolona nas biópsias gástricas. Quando a cultura bacteriana não está disponível, ou é impossível de realizar, estes testes - incluindo hibridação *in situ* por fluorescência e a reação em cadeia da polimerase (PCR) - podem ser usados; graças à melhoria da sensibilidade, conseguem detetar organismos resistentes mesmo que estes estejam presentes em pequena proporção. A PCR tem sido utilizada no diagnóstico da HP em biópsias gástricas, saliva e fezes. São técnicas exigentes, dispendiosas, altamente sensíveis a contaminação e consequentes falsos positivos.^{73 78}

8. Tratamento

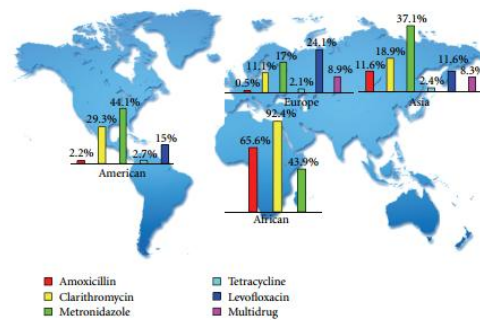
Desde a primeira conferência de Maastricht em 1997 na qual se propôs a terapêutica tripla com IBP, Claritromicina e amoxicilina ou metronidazol para tratar a infeção por HP, que esta associação se tornou universal.⁷⁹

Apesar desta associação ser amplamente utilizada, foram surgindo dados mostrando a perda de eficácia desta combinação na última década, alcançando a cura num máximo de 70% dos doentes, número menor que o objetivo inicial de 80%, longe de ser aceitável para uma doença infecciosa.⁸⁰

8.1. Resistência da HP

Numerosos fatores parecem contribuir para a perda de eficácia da terapêutica de erradicação standard tripla: a compliance, acidez gástrica elevada, elevada carga bacteriana e tipo de estirpes. Mas, de longe, o que assume um papel mais importante é o crescimento de estirpes resistentes à claritromicina.^{80 81}

A taxa de resistência global à claritromicina na Europa aumentou de 9% para 17,6% entre 1998 e 2008. Esse aumento foi generalizado na Europa, atingindo prevalências superiores a 20%, considerada uma prevalência de resistência elevada, na maioria dos países de Europa central, ocidental e do sul da Europa. Nos países do norte da Europa, a prevalência da resistência é baixa, inferior a 10%.⁸²

Figura 1. Resistências aos antibióticos⁸³

A falência do tratamento triplo depende de vários fatores, tanto da bactéria como do hospedeiro. Frequentemente, fatores diferentes atuam simultaneamente na redução da eficácia do antibiótico num mesmo doente.

Fatores bacterianos

O nicho ecológico: Graças à produção de urease e presença de flagelos, a HP torna-se apta a sobreviver no ambiente gástrico, com largo espectro de pH, a penetrar na mucosa gástrica e a alcançar o epitélio gástrico onde pode ser encontrada ligada às células ou mesmo dentro delas.⁸⁴ Neste nicho gástrico, a HP pode ser protegida contra a ação do antibiótico e a resposta imune desencadeada e, por isso, a elevada eficácia dos antibióticos *in vitro* é altamente reduzida *in vivo* pela dificuldade de difusão até à camada mucosa e inativação com pH ácido. Foi sugerido que a HP persiste numa região limitada, a cárdia, mesmo com erradicação bem sucedida do antro e corpo gástrico, fenómeno explicado por uma concentração insuficiente de antibiótico nesta área.⁸⁵ Similarmente, as imunoglobulinas produzidas nos pacientes infetados têm uma atividade reduzida ou são inativados por valores de pH baixos. A HP tem a capacidade de camuflar a sua superfície, reduzindo a exposição de antígeno mascarando o flagelo com lipopolissacarídeos que mimetizam os carboidratos do hospedeiro.⁸⁶ Finalmente, devido à sua motilidade, a HP pode escapar diretamente do contacto com as células imunes, migrando lentamente pela mucosa gástrica.

Forma coccóide: Esta forma inativa não é suscetível à ação dos antibióticos; estes requerem proliferação bacteriana ativa.⁸⁷

Carga bacteriana: Uma elevada carga bacteriana é um fator de risco significativo para o insucesso terapêutico.⁸⁸

Fatores de virulência: Estirpes de HP CagA positivas são mais suscetíveis aos antibióticos quando comparados aos CagA negativos. De igual forma, a presença do alelo VacA s1m1 aumenta a suscetibilidade comparativamente ao alelo VacA s2m2. A relação entre a erradicação e o estatuto de CagA foi atribuída à gravidade da gastrite, através da citotoxina. Outra explicação possível é o aumento da atividade bactericida nas bactérias altamente replicativas com rápido crescimento, característica conferida pela presença de CagA e VacA s1m1.^{81 83 88}

Resistência antibiótica primária: As resistências bacterianas estão a aumentar em todo o mundo devido ao uso desmesurado de antibióticos.⁸³ A claritromicina continua a ser o antibiótico mais poderoso contra a HP e a resistência primária contra ela é indiscutivelmente o fator principal de perda de eficácia da terapia standard.⁸⁹ Vários estudos demonstraram que mutações pontuais na região da peptidiltransferase, domínio V RNA, são responsáveis pela resistência à claritromicina. As mutações mais frequentemente associadas são a adenina nas posições de transições 2142 e 2143 do rRNA (A2143G e A2143C), enquanto que a substituição de uma adenina por citosina na posição 2142 (A2142C) é menos frequente. Estas mutações evitam a ligação entre a claritromicina e a subunidade ribossomal e são responsáveis por mais de 90% das resistências nos países desenvolvidos.⁹⁰

Relatam-se elevadas taxas de resistência ao metronidazol nos países desenvolvidos e nas mulheres. Múltiplos e complexos mecanismos estão implicados, tais como mutações pontuais, deleções e sistema de efluxo por bomba. Esta resistência parece ter apenas um impacto minor no sucesso da terapia.⁹¹

A resistência primária à levofloxacina está a aumentar significativamente em todo o mundo. Mutações pontuais na região determinante de resistência das quinolonas de *gyrA* impedem a ligação entre o antibiótico e a enzima, conferindo-lhe a resistência; esta descoberta é relevante visto que é utilizada comumente como 2ª linha. Finalmente, a resistência primária à tetraciclina ou amoxicilina permanece baixa.^{82 83}

Fatores do hospedeiro

Adesão: Baixa adesão ao tratamento está associada a menores taxas de sucesso de erradicação.⁸³

Secreção ácida: A atividade *in vitro* de vários antibióticos é drasticamente reduzida ou eliminada *in vivo* pelos níveis baixos de pH encontrados. Isto explica a necessidade de incluir o IBP no tratamento. Sabe-se que esta secreção é variável de indivíduo para

indivíduo. Numa pequena proporção de doentes hipersecretores a produção ácida basal está aumentada, e associa-se a menores taxas de erradicação.^{92 93} A erradicação depende também do metabolismo e biodisponibilidade dos IBPs, que tendo uma metabolização hepática pelo citocromo P450, isozima CYP2C19, é influenciada por polimorfismos genéticos.⁹⁴

Doença gastroduodenal: O tratamento de doentes com DUP apresenta melhores resultados do que os doentes com dispepsia funcional. Esta diferença foi atribuída ao facto dos doentes dispépticos serem mais comumente infetados por estirpes menos virulentas (cagA negativo, vaca s2m2) e menos proliferativas que os doentes com DUP, que por sua vez são menos suscetíveis aos antibióticos.^{95 96}

Tabagismo: O tabagismo afeta negativamente a eficácia terapêutica, ao diminuir o fluxo sanguíneo gástrico e a secreção mucosa. Outra explicação seria de que o tabagismo induz uma hipersecreção ácida e potencializa a atividade tóxica dos vacúolos da HP nas células gástricas pela nicotina. O tabaco pode ser um marcador de má adesão à terapêutica.^{83 97}

8.2. Esquemas terapêuticos de erradicação

Vários estudos foram feitos utilizando diferentes associações de antibióticos já conhecidos.

Como referido anteriormente, a terapêutica tripla é o esquema mais utilizado para tratar a infeção por HP. Este inclui um IBP (lansoprazol 30mg 2x/dia, omeprazol 20mg 2x/dia, pantoprazol 40mg 2x/dia, rabeprazol 20mg 2x/dia ou esomeprazol 40mg 1x/dia) + claritromicina (500mg 2x/dia) e amoxicilina (1g 2x/dia) ou metronidazol (500mg 2x/dia) durante 7 a 14 dias.⁹⁸

O tratamento sequencial inclui um período de 5 dias de IBP + amoxicilina 1g (ambos duas vezes/dia), seguido de 5 dias de IBP + claritromicina (500mg) + tinidazol (500mg) (todos duas vezes/dia). Os primeiros 5 dias de amoxicilina reduzem a carga bacteriana, favorecem posteriormente a eficácia da claritromicina e ainda previnem a incidência de resistência à mesma, destruindo a membrana bacteriana e aumentando a concentração celular.⁹⁹ A taxa de erradicação com esta terapia foi elevada (>90%) nos doentes com doença péptica, dispepsia e crianças. A taxa de erradicação da HP de doentes infetados com estirpes resistentes à claritromicina é superior com esta terapia sequencial.¹⁰⁰ Substituir o tinidazol pelo metronidazol provoca uma diminuição

da erradicação, assim como a utilização de tetraciclina em vez de claritromicina. Estudos mostraram que a utilização de levofloxacina em vez de claritromicina é mais eficaz, no entanto, compromete um possível tratamento de 2ª linha com os doentes que não obtiveram uma erradicação bem sucedida.¹⁰¹

Outro esquema proposto foi a **terapia quádrupla**, na qual os 3 antibióticos, amoxicilina (1g 2x/dia), claritromicina (500mg 2x/dia) e metronidazol (500mg 2x/dia) devem ser tomados simultaneamente com o IBP. Esta terapia foi introduzida como alternativa à terapia tripla há mais de 10 anos e a duração original proposta era de apenas 5 dias. Uma meta análise recente demonstrou uma taxa de erradicação de 90%, e que esta aumentava proporcionalmente com a duração do tratamento (93% com 7 dias).¹⁰²

Estudos comparando a eficácia da terapia sequencial com a quádrupla são escassos. Um estudo comparou ambas as terapias com duração de 10 dias. As taxas de erradicação foram semelhantes (92% para a sequencial e 93% para a concomitante), com prevalência equiparável de efeitos colaterais.^{98 99 100}

A **terapia quádrupla com compostos de bismuto** contém sais de bismuto (525mg 4x/dia), tetraciclina (500mg 4x/dia), metronidazol (250mg 4x/dia) e IBP durante 10 a 14 dias. Os compostos de bismuto são difíceis de encontrar em alguns países, entre os quais Portugal. Em relação à tetraciclina as resistências são raras na Europa; quanto ao metronidazol, detetam-se resistências *in vitro* com alguma frequência, que podem ser ultrapassadas com o prolongamento da terapêutica.¹⁰³

Como terapêutica de resgate há um candidato especial, a rifabutina, agente antituberculostático que tem atividade para erradicar a HP. A duração do tratamento ainda não está definida mas a maioria dos estudos recomenda 10 a 12 dias. Os efeitos laterais limitam a sua utilização a apenas terapêutica de resgate.¹⁰⁴ Novas moléculas como derivados de benzimidamol, compostos policíclicos, pyloricidin e análogos *aryl-thiazole* estão em fases experimentais e parecem ser promissores.¹⁰⁵

8.2.1. Regiões com baixa resistência à Claritromicina (<10%)

8.2.1.1. Terapêutica de 1ª linha

O tratamento standard recomendado inclui IBP + Claritromicina + Amoxicilina ou Metronidazol. Uma alternativa pode ser a terapia quádrupla com compostos de bismuto.⁵⁰

Para otimizar esta terapêutica foram propostas várias alternativas:

a) Aumento da dose de IBP

Há evidências diretas e indiretas de que altas doses de IBP podem melhorar as taxas de erradicação da HP.

Estudos demonstraram a necessidade de altas doses de IBP para a eficácia das terapias duplas. Mostraram que duas tomas diárias de IBP tiveram eficácia superior a uma única dose diária na terapêutica tripla e que altas doses de IBP tiveram um incremento de 6 a 10% na taxa de cura em comparação com a dose standard.¹⁰⁶

O efeito máximo foi atingido com altas doses dos IBPs de 2ª geração mais potentes - esomeprazol 2x/dia - em comparação com doses standard de IBP 1ª geração também 2x/dia.¹⁰⁷

b) Aumento da duração do tratamento

Estudos foram realizados prolongando o tratamento com a terapêutica tripla de 7 para 10 dias e 14 dias. Demonstrou-se um aumento da taxa de erradicação da HP de 4% no tratamento de 10 dias, e de 5 a 6% no tratamento com duração de 14 dias. Relativamente aos efeitos adversos não se observaram diferenças.^{108 109}

c) Utilizar metronidazol em detrimento da amoxicilina, como 2º antibiótico

A associação de IBP + Claritromicina + Metronidazol (ICM) é equivalente à de IBP + Claritromicina + Amoxicilina (ICA). Demonstrou-se uma erradicação de 71% para a terapia ICM e de 65% para a ICA, diferença esta que não é estatisticamente significativa.¹¹⁰

d) Tratamento adjuvante

A administração de probióticos antes ou depois da terapêutica de erradicação pode aumentar o sucesso da erradicação, sendo o aumento mais significativo com a administração pós terapêutica.¹¹¹ Isto deve-se à inibição da HP residual, alguns *Lactobacilli* demonstraram ter atividade contra a HP *in vitro* e *in vivo*. A *L. reuteri* coloniza a mucosa gástrica humana inibindo assim a ligação da HP ao epitélio gástrico e suprime a atividade da urease. Este agente provoca uma diminuição da carga bacteriana, diminuição da inflamação e estimula a resposta imunológica.^{100 112}

Estes complementos também atuam diminuindo a frequência e gravidade dos efeitos laterais gastrintestinais da terapêutica, ao controlar o crescimento bacteriano; sendo um fator de adesão à terapêutica importante.¹¹²

8.2.1.2. Terapêutica de 2ª linha

Para a 2ª linha recomendam-se as seguintes: terapia quádrupla, terapia quádrupla com compostos de bismuto (se disponíveis) ou tripla com levofloxacina.^{50 99 113}

A terapêutica quádrupla mostrou ser eficaz como tratamento de 2ª linha, atingindo elevados índices de erradicação. A emergência de resistências ao metronidazol pode limitar a obtenção de resultados favoráveis.¹¹⁴

A outra alternativa para a 2ª linha baseia-se na associação de IBP + Levofloxacina (250 mg 2x/dia) + amoxicilina (1g 2x/dia) durante 10 dias, baseada em resultados obtidos nos últimos anos. No entanto, a resistência crescente à levofloxacina pode comprometer a sua eficácia; quando possível, recomenda-se o teste de suscetibilidade à levofloxacina antes de ser prescrita.¹⁰¹

8.2.1.3. Terapêutica de 3ª linha

Devem ser realizadas biópsias gástricas para cultura da HP e subsequente teste de suscetibilidade.¹¹⁵

8.2.2. Regiões com elevada resistência à Claritromicina

8.2.2.1. Terapêutica de 1ª linha

O uso da claritromicina é desaconselhado. A primeira escolha deve ser a terapia quádrupla com compostos de bismuto, se disponíveis. Outra alternativa é o tratamento sequencial que mostrou poder ultrapassar a resistência, em alguns casos, à claritromicina, atingindo uma taxa de sucesso de 75%. A terapêutica quádrupla sem compostos de bismuto também é uma opção.¹¹⁶

8.2.2.2. Terapêutica de 2ª linha

Após o insucesso da terapêutica quádrupla com compostos de bismuto, recomenda-se a combinação de IBP + Levofloxacina (250mg 2x/dia) + Amoxicilina (1g 2x/dia) (terapêutica tripla – levofloxacina).¹¹⁷

8.2.2.3. Terapêutica de 3ª linha

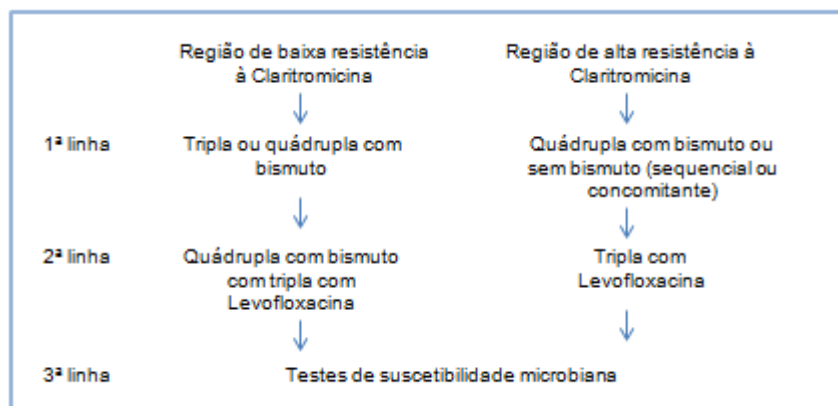
A recomendação é a mesma que para as regiões com baixa resistência, ou seja, o tratamento deve guiar-se pelos testes de suscetibilidade microbiana da HP.⁵⁰

8.2.3. Alergia à penicilina

Deve dar-se especial atenção a este grupo particular de doentes, visto ser um obstáculo frequente na prática clínica.

Nas regiões de baixa resistência à claritromicina, como tratamento de 1ª linha recomenda-se a combinação de IBP + claritromicina + metronidazol. Nas regiões de elevada resistência, tanto a terapêutica quádrupla como a combinação de IBP + tetraciclina + metronidazol estão recomendadas. Como tratamento de resgate a levofloxacina é uma boa alternativa, não esquecendo o aumento crescente de estirpes resistentes.¹¹⁸

Esquema 2. Algoritmo para o tratamento da HP⁵⁰



9. Follow-up

O teste respiratório com ureia é um excelente teste para o *follow-up* após a terapêutica de erradicação da HP. Tanto este como o teste de antígeno fecal estão recomendados para a confirmação do sucesso da erradicação. O exame sorológico não tem lugar. O tempo adequado entre o final da terapêutica e os testes para confirmar o resultado deve ser de pelo menos 4 semanas.^{50 119}

Em casos particulares, como na UG ou no linfoma de MALT, o *follow-up* passa pela realização de uma EDA e posterior confirmação da erradicação nas peças de biópsias gástricas.¹¹⁹

Nas UD não complicadas não é necessário o tratamento prolongado com IBP após a erradicação bem sucedida da HP; por outro lado, nas complicadas o IBP deve ser

mantido após a erradicação por 4 a 6 semanas. Em relação às UG os dados são controversos. Estas necessitam de maior período de inibição da secreção ácida do que as duodenais, e a EDA é obrigatória para confirmar a resolução.¹²⁰

Os IBP previnem a recorrência de sangramento das úlceras, e este efeito parece ser superior nos doentes HP positivos, sendo que se levantou a possibilidade de não tratar a infeção por HP até à resolução completa da úlcera. Por outro lado, atrasar o tratamento leva a uma baixa adesão e perda de acompanhamento.¹²¹

A reinfeção por HP após uma erradicação bem sucedida não é comum. A recorrência da infeção representa mais frequentemente uma recrudescência da estirpe original. Em adultos, a reaquisição ocorre em menos de 2% ao ano, taxa similar à aquisição primária. A hipótese de que a taxa de reinfeção seria mais alta entre crianças caiu por terra quando vários estudos demonstraram taxas semelhantes (1% a 2%).^{122 123}

10. Conclusão

A HP é uma bactéria que coloniza o estômago de aproximadamente 50% da população mundial e está associada a várias patologias gastrointestinais relevantes. É considerada a causa mais importante de DUP e de linfoma de MALT; é também um fator de risco para o adenocarcinoma gástrico. A erradicação é fortemente recomendada em diversos contextos clínicos e vários esquemas terapêuticos foram propostos.

Nas últimas décadas tem-se assistido a um declínio das taxas de erradicação devido em grande parte à emergência de resistências aos antibióticos, em particular à claritromicina. A taxa de erradicação está abaixo do aceitável para uma doença infecciosa.

Novos fármacos são necessários. Os antibióticos disponíveis ativos contra a HP *in vivo* são escassos. Diversas patentes têm sido registadas para moléculas que demonstram elevados efeitos bactericidas *in vitro*, algumas delas ativas mesmo contra estirpes resistentes mas, infelizmente, na infeção por HP a atividade *in vitro* não mimetiza na perfeição a atividade *in vivo*. São necessários longos anos para que ensaios com estas moléculas sejam feitos em humanos. Por outro lado, a vacinação seria a melhor hipótese para eliminar a infeção pela HP. Vacinas com potencial ainda estão numa fase experimental.

Referências bibliográficas

1. Warren J (2006) *Helicobacter* –The Ease and Difficulty of a New Discovery. The Nobel Prizes 2005. 292-304.
2. Goodwin CS, Worsley BW (1993) Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology Clinics of North America*. 22:5-20.
3. Kawakubo M, Fukuda MN, Ito Y, Kobayashi M, Nakayama J, Okimura Y, Sakura K (2004) Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science*; 305:1003-1006.
4. Amieva M, El-Omar E (2008) Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology*. 134(1):306-323.
5. Atherton J, Blaser M (2009) Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: Ancient history, modern implications. *Journal Clinical Investigation* 119:2475-2487.
6. Brown LM (2000) *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of transmission. The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health. 22: 283-297.
7. Kodaira M, Escobar AM, Grisi S (2002) Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection in childhood and adolescence. *Revista de saúde pública*. 36(3):356-69.
8. Tanih N, Clarke A, Ndip LM, Ndip RN (2010) An overview of pathogenesis and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *African Journal of Microbiology Research*. 4(6):426-436.
9. Mitchell A, Barrett LJ, Guerrant RL, Lima AA, Silva M (2003) Age-specific *Helicobacter pylori* seropositivity rates of children in an impoverished urban area of northeast Brazil. *Journal of Clinical Microbiology*. 41(3):1326-1328.
10. Roosendaal R, Buitenwerf J, Kuipers EJ, Meuwissen SGM, Van den Broucke-Grauls CMJE, Van Kamp GJ, Van Uffelen C (1997) *Helicobacter pylori* and the birth cohort effect: evidence of a continuous decrease in infection rates in childhood. *The American Journal of Gastroenterology*. 92(9):1480-1482.
11. Cover T, Blaser M (2009) *Helicobacter pylori* in health and disease. *Gastroenterology*. 136(6):1863-1873.
12. Garg PK, Parsonnet J, Perry S, Sanchez L (2006) Concordance of *Helicobacter pylori* infection among children in extended-family homes. 134(3):450-459.
13. Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y (2011) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and Public Health implications. *Helicobacter*. 16(1):1-9.
14. Cabrita J, Barros R, Cabral J, Guerreiro AS, Lopes AI, Manhente A, Matos R, Neves BC, Oleastro M, Ramalho P (2000) Features and trends in *Helicobacter*

- pylori* antibiotic resistance in Lisbon área, Portugal (1900-1999). Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 46(6):1029-1031.
15. Handt LK, Dewhirst FE, Fox JG, Fraser GJ, Paster BJ, Stalis I, Rozmiarek H, Yan LL (1994) *Helicobacter pylori* isolated from the domestic cat: public health implications. Infect Immunology. 62(6):2367-2374.
 16. Kusters J, Kuipers E, Vliet A (2006) Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. Clinical Microbiology Reviews. 19(3):449-490.
 17. Jia CL, Jiang GS, Li CH, Li CR (2012) Effect of dental plaque control on infection of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa. American Academy of Periodontology. 80(10):1606-1609.
 18. Tytgat GN (1995) Endoscopic transmission of *Helicobacter pylori*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 9(2):105-10.
 19. Peters C, Costa J, Harling M, Nienhaus A, Schablon A, Wohler C (2011) The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. BMC Infectious Diseases. 11:154.
 20. The EUROGAST Study Group (1993) Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations. Gut. 34(12):1672-1676.
 21. Shi R, Chen X, Ding Y, Huang X, Li X, Sun G, Xu S, Yan Z, Zhang G, Zhang H (2008) Prevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Chinese populations. Helicobacter. 13(2):157-165.
 22. Dore M, Delital G, Fanciulli G, Graham D, Malaty H, Realdi G (2002) Risk Factors Associated with *Helicobacter pylori* Infection among Children in a Defined Geographic Area. Clinical Infectious Diseases. 35:240-245.
 23. Suerbaum S, Michetti P (2002) *Helicobacter pylori* infection. New England Journal of Medicine. 347(15):1175-1186.
 24. Prinz C, Hafsi N, Volland P (2003) *Helicobacter pylori* virulence factors and the host immune response: implications for therapeutic vaccination. Trends in Microbiology. 11(3):134-138.
 25. Yamaoka Y (2010) Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology. 7(11):629-641.
 26. Peek RM Jr, Fiske C, Wilson KT (2010) Role of Innate Immunity in *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Malignancy. Physiology Review. 90(3):831-858.
 27. Robinson K, Atherton JC, Kenefick R, Patel S, Pidgeon EL, Polson RJ, Shakib S, Zaitoun AM (1997) *Helicobacter pylori*-induced peptic ulcer disease is associated with inadequate regulatory T cell responses. Gut. 57(10):1375-1385.

28. Keates S, Hitti YS, Kelly CP, Upton M (1997) *Helicobacter pylori* infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. *Gastroenterology*. 113(4):1099-1109.
29. Byrne MF, Atherton JC, Corcoran PA, Coz DM, Fitzgerald DJ, Kerrigan SW, Murray FE (2003) *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology*. 124(7):1846-1854.
30. Kim J, Cho Y, Choi I, Kim S, Kim Y, Kook M, Lee Y, Nam J, Shin A (2012) Effects of Interleukin-10 Polymorphisms, *Helicobacter pylori* Infection, and Smoking on the Risk of Noncardia Gastric Cancer. *PLoS ONE*. 7(1):1-8.
31. Morris A, Nicholson G (1987) Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *American Journal of Gastroenterology*. 82(3):192-199.
32. Sobala G, Axon A, Crabtree J, Dixon M, Heatley R, Rathbone B, Schorah C (1991) Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 32(11):1415-1418.
33. Saha A, Beeson C, Hammond C, Peek RM Jr, Smolka A (2010) *Helicobacter pylori* represses proton pump expression and inhibits acid secretion in human gastric mucosa. *Gut* 59(7):874-881.
34. Blaser MJ, Atherton JC (2004) *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *Journal of Clinical Investigation*. 113(3):321–333.
35. Schubert ML, Peura DA (2008) Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 134(7):1842–1866.
36. Egan B, O'Morain CA (2007) A historical perspective of *Helicobacter pylori* gastroduodenitis and its complications. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 21(2):335-346.
37. Den Hollander WJ, Kuipers EJ (2012) Current pharmacotherapy options for gastritis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 13(18):2625-2636.
38. Lundell L, Havu N, Lamm M, Levander K, Liedman B, Miettinen P, Malm A, Myrvold HE, Walan A, Wallin L (2006) Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 23(5):639-647.
39. Li Z, Chen J, Dent J, Gong Y, Johansson S, Liu W, Ma X, Shi X, Sung JJ, Wang R, Wernersson B, Zou D (2010) Epidemiology of peptic ulcer disease: endoscopic results of the systematic investigation of gastrointestinal disease in China. *American Journal of Gastroenterology*. 105(12):2570-2577.
40. Majumdar D, Atherton J, Bebb J (2010) *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcers. *Elsevier* 39(3):154-161

41. Lai L, Sung J (2007) *Helicobacter pylori* and benign upper digestive disease. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 21(2):261-279.
42. Konturek PC, Ernst H, Faller G, Hahn EG, Klinger C, Konturek SJ (1997) Mucosal expression and luminal release of epidermal and transforming growth factors in patients with duodenal ulcer before and after eradication of *Helicobacter pylori*. Gut 40(4):463-469.
43. Lu H, Hsu PI, Graham DY, Yamaoka Y (2005) Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. Gastroenterology. 128(4):833-848.
44. Loyd R, McClellan D (2011) Update on the Evaluation and Management of Functional Dyspepsia. American Academy of Family Physicians. 83(5):547-552.
45. Chey W, Wong B (2007) American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* infection. American Journal of Gastroenterology. 102(8):1808-1825.
46. Harvey RF, Donovan J, Egger M, Lane JA, Murray L, Nair P (2010) Clinical trial: prolonged beneficial effect of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia consultations - the Bristol Helicobacter Project. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 32(3):394-400.
47. Moayyedi P (2012) Dyspepsia . Current Opinion in Gastroenterology. 28(6):602-7.
48. Mazzoleni LE, Berwanger O, Birkhan OA, Bressel M, Colombo S, Dahmer FD, Edelweiss MI, Folador L, Francesconi CF, Grando E, Heck R, Hocevar B, Katz N, Lunkes RP, Marini SS, Mazzoleni F, Milbradt TC, Molina CG, Prolla JC, Rauber J, Sander GB, Spindler BM, Uchoa DM, Von Reisswitz PS (2011) Helicobacter pylori eradication in functional dyspepsia: HEROES trial. Archives of Internal Medicine.171(21):1929-1936.
49. Jee SR, Choi K, Jung H, Kang Y, Lee S, Min B, Rhee P (2011) Guidelines for the treatment of functional Dyspepsia. Korean Journal Gastroenterology. 57(2):67-81.
50. Malfertheiner P, Atherton J, Axon A, Bazzoli F, El-Omar E, Gensini GF, Gisbert J, Graham D, Kuipers E, Megraud F, O'Morain C, Rokkas T (2012) Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. 61:646-664.
51. Ruskone-Fourmestraux A, Aleman BM, Boot H, Du MQ, Fischbach W, Megraud F, Montalban C, Raderer M, Savio A, Wotherspoon A (2011) EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut 60(6):747-758
52. Stathis A, Bertoni F, Capella C, Cavalli F, Chini C, Mazzucchelli L, Pedrinis E, Pinotti G, Proserpio I, Zucca E (2009) Long-term outcome following *Helicobacter pylori* eradication in a retrospective study of 105 patients with localized gastric

- marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Annals of Oncology*. 20(6):1086-1093.
53. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human (1994) Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. World Health Organization. 61:1-177.
 54. Polk D, Peek RM Jr (2010) *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nature Reviews Cancer*. 10(6):403-414.
 55. Ésedov ÉM, Abasova AS (2012) Dynamics content of nitric oxide in gastric juice before and after treatment helicobacter associated gastroduodenal diseases. *Experimental & Clinical Gastroenterology*. 5:22-8.
 56. Moss SF, Agarwal B, Calam J, Holt PR, Wang S (1996) Induction of gastric epithelial apoptosis by *Helicobacter pylori*. *Gut* 38(4):498-501.
 57. Ding S, Zheng P (2012) *Helicobacter pylori* infection induced gastric cancer; advance in gastric stem cell research and the remaining challenges. *Gut Pathogens*. 4(1):18.
 58. Kato M, Asaka M (2012) Recent Development of Gastric Cancer Prevention. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 42(11):987-994.
 59. Malfertheiner P, Fry L, Monkemuller K (2006) Can gastric cancer be prevented by *Helicobacter pylori* eradication? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 20(4):709-719.
 60. George JN (2009) Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 94(6):759-762.
 61. Franceschi F, Gasbarrini A (2007) *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 21(2):325-334.
 62. Qu XH, Cai MC, Chen ZW, Hu B, Huang XL, Jiang YB, Rong L, Sun X, Wu LM, Xiong P, Yan WL, Zhong L (2010) Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 16(7):886-896.
 63. Yakoob J, Abid S, Jafri W (2003) *Helicobacter pylori* infection and micronutrient deficiencies. *World Journal of Gastroenterology*; 9(10):2137-9.
 64. Pietroiusti A, Bergamaschi A, Cupini LM, Diomedì M, Galante A, Gomez-Miguel MJ, Magrini A, Silvestrini M, Vellini M (2002) Cytotoxin associated gene-A-positive *Helicobacter pylori* strains are associated with atherosclerotic stroke. *Circulation*. 106(5):580-584.
 65. Sonnenberg A, Genta RM (2013) *Helicobacter pylori* is a risk factor for colonic neoplasms. *American Journal of Gastroenterology*. 108(2):208-215.

66. Trikudanathan G, Baker WL, Dasanu CA, Philip A (2011) Association between *Helicobacter pylori* infection and pancreatic cancer. A cumulative meta-analysis. *Journal of the pancreas*. 12(1):26-31.
67. Palm F, Grau A, Urbanek C (2009) Infection, its treatment and the risk for stroke. *Current Vascular Pharmacology*. 7(2):146-152.
68. Kountouras J, Boziki M, Chatzopoulos D, Gavalas E, Grigoriadis N, Katsinelos P, Tsolaki M, Tzilves D, Venizelos I, Zavos C (2009) Eradication of *Helicobacter pylori* may be beneficial in the management of Alzheimer's disease. *Journal of Neurology*. 256(5):758-767.
69. Gisbert JP, Pajares JM (2004) Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a critical review. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 20:1001-1017.
70. Pathak CM, Aggarwal L, Bhasin DK, Kaur B, Khanduja KL, Mittal BR, Sharma S, Rana SS (2012) Superiority of non-capsulated 14C-urea breath test over capsule based method for detection of *Helicobacter pylori* infection - a preliminary report. *Tropical Gastroenterology: official journal of the Digestive Disease Foundation*. 33(2):123-128.
71. Calvet X, Lario S, Masters H, Miguel M, Montserrat A, Quesada M, Ramirez-Lazaro MJ, Reeves L, Sanfeliu I, Segura F, Suárez-Lamas D (2010) Accuracy of monoclonal stool tests for determining cure of *Helicobacter pylori* infection after treatment. *Helicobacter*. 15(3):201-205.
72. Khalilpour A, Mohamad AM, Noordin R, Osman S, Saadatinia G, Santhanam A, Velusamy N, Wei LC (2013) Antigenic Proteins of *Helicobacter pylori* of Potential Diagnostic Value. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 14(3):1635-1642.
73. Ricci C, Holton J, Vaira D (2007) Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 21(2):299-313.
74. Graham DY, El-Zimaity HM, Jogi M, Lu H, Opekun AR, Reddy R, Yamaoka Y (2004) False negative urea breath tests with H2-receptor antagonists: interactions between *Helicobacter pylori* density and pH. *Helicobacter*. 9(1):17-27.
75. Fauchère RA, Charlier-Bret N, Courillon-Mallet A, Delchier J, Korwin J, Mégraud F, Raymond J, Zerbib F (2011) Evaluation comparative de 29 trousse commercialisés pour le diagnostic sérologique de l'infection par *Helicobacter pylori*: étude multicentrique du Groupe d'étude Français des Helicobacters (GEFH). *Feuillet de Biologie*. 298:25-32.

76. Rotimi O, Cairns A, Dizon MF, Gray S, Moayyedi P (2000) Histological identification of *Helicobacter pylori*: comparison of staining methods. *Journal of Clinical Pathology*. 53(10):756-759.
77. Tseng CA, Wang WM, Wu DC (2005) Comparison of the clinical feasibility of three rapid urease tests in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Digestive Diseases and Sciences*. 50(3):449-452.
78. Rimbara E, Graham DY, Sasatsu M (2013) PCR detection of *Helicobacter pylori* in clinical samples. *Methods in Molecular Biology*. 943:279-287.
79. Malfertheiner P, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Kuipers EJ, Megraud F, O'Morain C, Rokkas T, Vakil N (2007) Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut* 56(6):772-781.
80. Graham DY, Fischbach L (2010) *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 59:1143-1153.
81. Saracino I, Castelli V, Fiorini G, Gatta L, Holton J, Ricci C, Ridola L, Vaira D, Zullo A (2012) High Prevalence of Primary Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Isolates in Italy. *Journal of Gastrointestinal Liver Diseases*. 21(4):363-365.
82. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Ierardi E, Manes G, Panella C, Vanella L, Zullo A (2010) Worldwide *H. pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic Review. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 19(4):409-414.
83. Wu W, Sun G, Yang Y (2012) Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterology research and Practice*. ID 723183.
84. Ricci V, Romano M, Zarrilli R (2002) Voyage of *Helicobacter pylori* in human stomach: odyssey of a bacterium. *Digestive and Liver Disease*. 34(1):2-8.
85. Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, Martini MT, Stella F, Zullo A (2001) Gastric cardia inflammation: role of *Helicobacter pylori* infection and symptoms of gastroesophageal reflux disease. *American Journal of Gastroenterology*. 96(8):2337-2340.
86. De Francesco V, Hassan C, Ierardi E, Zullo A (2012) *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 3(4):68-73.
87. Kusters JG, Gerrits MM, Van Strijp JA, Vandenbroucke-Grauls CM (1997) Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are the morphologic manifestation of cell death. *Infection and Immunity*. 65(9):3672-3679.
88. De Francesco V, Giorgio F, Hassan C, Ierardi E, Perna F, Morini S, Panella C, Vaira D, Zullo A (2010) Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin

- resistance and therapeutic outcome: benefits and limits. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 65(2):327-332.
89. Mégraud F (2004) *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance and advances in testing. *Gut* 53(9):1374-1384.
 90. De Francesco V, Burattini O, Di Leo A, Hassan C, Ierardi E, Margiotta M, Zullo A, Troiani L, Marangi S, Monno R, Morini S, Panella C, Stella F, Stoppino V, Russo F (2006) Clarithromycin-resistant genotypes and eradication of *Helicobacter pylori*. *Annals of Internal Medicine*. 144(2):94-100.
 91. Larsen AL, Eliassen L, Melby KK, Moayeri B, Ragnhildstveit E (2013) Resistance rates of metronidazole and other antibacterials in *Helicobacter pylori* from previously untreated patients in Norway. *Acta Pathologica, microbiologica et immunologica Scandinavica*. 121(4):353-358.
 92. Hirschowitz BI, Haber MM (2001) *Helicobacter pylori* effects on gastritis, gastrin and enterochromaffin-like cells in Zollinger-Ellison syndrome and non-Zollinger-Ellison syndrome acid hypersecretors treated long-term with lansoprazole. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 15(1):87-103.
 93. El-Omar EM, Ardill JE, El-Nujumi A, Gillen D, McColl KE, Oien K, Williams C (1997) *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology*. 113(1):15-24.
 94. Furuta T, Ishizaki T, Ohashi K, Shirai N, Xiao F (2001) Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 70(5):484-492.
 95. Van Doorn LJ, De Boer WA, Nouhan N, Plaisier AP, Quint WG, Schneeberger PM (2000) Importance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* status for the efficacy of antibiotic treatment. *Gut* 46(3):321-326.
 96. Gisbert JL, Gisbert JP, Marcos S, Pajares JM (2001) *Helicobacter pylori* eradication therapy is more effective in peptic ulcer than in non-ulcer dyspepsia. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 13(11):1303-1307.
 97. Sereni G, Azzolini F, Bedogni G, Camellini L, Cavina M, Decembrino F, Di Mario F, Formisano D, Iori V, Sassatelli R, Tioli C (2012) Efficacy of a therapeutic strategy for eradication of *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology*. 18(33):4542-4548.
 98. Kuo CH, Chen YH, Hou MF, Hsieh MC, Hu HM, Kuo FC, Liu CJ, Wu DC (2012) The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012. *Gastroenterology Research and Practice*. ID168361

99. Gisbert JP, Calvet X, Mégraud F, O'Connor A, O'Morain CA (2010) Sequential therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a critical review. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 44(5):313-325.
100. Efrati C, Cannaviello C, Nicolini G, O'Sed N, Valabrega S (2012) *Helicobacter pylori* eradication: Sequential therapy and *Lactobacillus reuteri* supplementation. 18(43):6250-6254
101. Di Caro S, Bloom S, Daoud Y, Fini L, Gasbarrini A, Grizzi F, Lorenzo A, McCartney S, Renzo L (2012) Levofloxacin/amoxicillin-based schemes vs quadruple therapy for *Helicobacter pylori* eradication in second-line. *World Journal of Gastroenterology*. 18(40):5669-5678.
102. Ma HJ, Wang JL (2013) Quadruple therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology*. 19(6):931-935.
103. Ciccaglione A, Cellini L, Grossio L, Marzio L (2012) Quadruple therapy with moxifloxacin and bismuth for first-line treatment of *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology*. 18(32):4386-4390.
104. Gisbert J, Calvet X (2011) Review article: rifabutin in the treatment of refractory *H. pylori* infection. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 35(2):209-221.
105. Fiorini G, Cassol F, Castelli V, Gatta L, Ricci C, Vaira D, Zullo A (2012) Newer agents for *Helicobacter pylori* eradication. *Clinical and Experimental Gastroenterology*. 5:109-112.
106. Villoria A (2008) Acid-related diseases: are higher doses of proton pump inhibitors more effective in the treatment of *Helicobacter pylori* infection? *Gastroenterology & Hepatology*. 31(8):546-547.
107. Vakil N (2005) *Helicobacter pylori*: factors affecting eradication and recurrence. *American Journal of Gastroenterology*. 100(11):2393-2394.
108. Vakil N, Connor J (2005) *Helicobacter pylori* eradication: equivalence trials and the optimal duration of therapy. *American Journal of Gastroenterology*. 100:1702-1703.
109. Fuccio L, Bazzoli F, Grilli D, Magrini N, Minardi ME, Zagari RM (2007) Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Annals of Internal Medicine*. 147(8):553-562.
110. Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, García N, Gonzalez L, López M, Pajares JM, Roqué M (2000) Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxycillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of *Helicobacter pylori*. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 14(10):1319-1328.
111. Du YQ, Fan JG, Gong YF, Guo CY, Li XH, Li ZS, Lu YX, Su T, Xu P, Zheng P (2012) Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology*. 18(43):6302-6307.

112. Dajani AI, Abu Hammour AM, Chung PC, Nounou MA, Schi HS, Yang DH, Yuan KY, Zakaria MA (2013) Do probiotics improve eradication response to *Helicobacter pylori* on standard triple or sequential therapy? Saudi Journal of Gastroenterology. 19(3):113-120.
113. Yoon J, Baik G, Baik H, Jang H, Kim D, Kim J, Kim H, Kim Y, Shin W, Suk K (2012) Trends in the eradication rates of *Helicobacter pylori* infection for eleven years. World Journal of Gastroenterology. 18(45):6628-6634.
114. Rokkas T, Margantinis G, Pistiolas D, Robotis I, Sechopoulos P (2009) Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. American Journal of Gastroenterology. 104(1):21-25.
115. Nishozawa T, Hibi T, Suzuki H (2009) Quinolone-Based Third-Line Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication. Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition. 44(2):119-124.
116. Iwańczak F, Iwańczak B (2012) Treatment of *Helicobacter pylori* infection in the aspect of increasing antibiotic resistance. Advances in Clinical and Experimental Medicine. 21(5):671-680.
117. Saad RJ, Chey WD, Kim HM, Schoenfeld P (2006) Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. American Journal of Gastroenterology. 101(3):488-496.
118. Gisbert JP, Barrio J, Cosme A, Castro-Fernandez M, Marcos S, Moreno-Otero R, Perez-Aisa A, Rodrigo L (2010) *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. Digestive and Liver Diseases. 42(4):287-290.
119. Roug S, Madsen L (2012) Importance of post-treatment follow-up to secure sufficient eradication therapy for *Helicobacter pylori*. Danish Medical Journal. 59(12):1-5.
120. Van Zanten SV, Van der Knoop B (2008) Gastric ulcer treatment: cure of *Helicobacter pylori* infection without subsequent acid-suppressive therapy: is it effective? European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 20(6):489-491.
121. Racz I, Bircher K, Karasz T, Németh A (2004) The influence of *Helicobacter pylori* infection on early rebleeding rate in patients with peptic ulcer bleeding. Endoscopy. 36(5):461-462.
122. Take S, Imada T, Ishiki K, Kita M, Mizuno M, Oguma K, Okada H, Okuno T, Yamamoto K, Yoshida T, Yokota K (2012) Reinfection rate of *Helicobacter pylori* after eradication treatment: a long-term prospective study in Japan. Journal of Gastroenterology. 47(6):641-646.

123. Niv Y (2008) *H pylori* recurrence after successful eradication. World Journal of Gastroenterology. 14(10):1477-1478.

