

# Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* Revisão

## General aspects of *Helicobacter pylori* infections - Review

Jullyana S. Siqueira<sup>1\*</sup>, Pollyana S.S. Lima<sup>2</sup>, André S. Barreto<sup>3</sup> & Lucindo J. Quintans-Júnior<sup>4</sup>

**RESUMO** - O *Helicobacter pylori* é uma bactéria de distribuição cosmopolita que acomete cerca de metade da população mundial. Esse agente patológico está associado a vários distúrbios gástricos, entre eles a gastrite crônica, o câncer gástrico e a úlcera péptica. Vários testes diagnósticos encontram-se disponíveis para o diagnóstico da infecção por *H. pylori* entre eles os testes da cadeia de polimerase (PCR), urease, histologia e cultura. Nesse contexto, o presente estudo objetivou mostrar os aspectos gerais nas infecções por *H. pylori* e seu diagnóstico.

**PALAVRAS-CHAVE** - *Helicobacter pylori*, câncer gástrico, úlcera péptica, diagnóstico.

**SUMMARY** - *Helicobacter pylori* is a bacteria which is strongly associated with peptic ulcer and cancer gastric. The *H. pylori* infections can be diagnosed either by invasive techniques requiring endoscopy and biopsy (histologic examination, rapid urease test, culture, polymerase chain reaction) or by one of several noninvasive testing methods—serologic tests, the urea breath test, and the stool antigen test. In those circumstances, the scope of the review is to study the general aspects of *H. pylori* infection and diagnostic.

**KEYWORDS** - *Helicobacter pylori*, cancer gastric, peptic ulcer, diagnostic.

### INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* foi isolado pela primeira vez, em 1983, por Warren e Marshall, na Austrália, (Prêmio Nobel de Medicina – 2005) a partir de fragmentos de biópsia gástrica de pacientes com gastrite crônica e úlcera péptica. Entretanto, data do século passado o encontro de bactérias espiraladas no estômago de animais. Krienitz (1906) foi o primeiro a observar “espiroquetas” no estômago humano (TONELLI; FREIRE, 2000)

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram negativa, microaerófila e espiralada (LEVINSON; JAWETZ, 1994), em forma de S ou em bastonete curvo, que mede cerca de 3 a 5 µm de comprimento por 0,5 µm de largura, tem parede celular externa lisa e possui de quatro a seis flagelos unipolares embainhados e com bulbo terminal (TONELLI; FREIRE, 2000). É provavelmente o agente de infecção crônica mais comum em seres humanos, coloniza especificamente a mucosa gástrica e as microvilosidades gástricas das células epiteliais e acredita-se que contribua diretamente na destruição da célula gástrica por produção de uma citotoxina vacuolizante, bem como enzimas tóxicas, especialmente lipase, urease e proteases, desregulando os fatores defensivos do epitélio (OPLUSTIL *et al.*, 2001).

Embora metade da população mundial esteja infectada com este organismo, 80% desses indivíduos permanecem sem nenhuma evidência clínica de doença (WISNIEWSKI; PEURA, 1997) e somente uma pequena percentagem (provavelmente menos que 3%) dos indivíduos que apresentam *H. pylori* desenvolvem neoplasias relatadas pela sua presença, indicando que outros fatores estão envolvidos (HANSSON, 1993; WATANABE, 1997), portanto, vários fatores, inclusive a aquisição na infância, o tipo de cepa da bactéria, a predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente parecem estar relacionados a sua fisiopatogenia (WISNIEWSKI; PEURA, 1997).

O câncer de estômago é considerado o segundo mais frequente tipo de câncer e o segundo maior causador de morte por câncer no mundo (CORREIA, 1996; NEWNHAM

*et al.*, 2003). No Brasil é a mais frequente neoplasia do sistema digestivo, ocupando o primeiro lugar na escala de ocorrência entre os homens e o quarto lugar entre as mulheres (ARRUDA *et al.*, 1997).

### EPIDEMIOLOGIA

O *H. pylori* tem distribuição cosmopolita, e estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infectada. A prevalência da infecção varia com a idade e o nível socioeconômico. A soroprevalência aumenta progressivamente com a idade (MITCHELL *et al.*, 2003), e é igualmente encontrada em homens e mulheres (MCCALLION *et al.*, 1995).

Países em desenvolvimento podem ocorrer taxas de soropositividade elevadas em faixas etárias mais jovens (SHERMAN *et al.*, 2002). No Brasil, um estudo em crianças e jovens até 18 anos, de famílias de baixa renda, evidenciou um percentual de 34% de soropositivos, que aumenta significativamente com a idade (BEDOYA *et al.*, 2003). Em países desenvolvidos, a infecção em crianças é menos frequente. A prevalência da infecção é influenciada por fatores como renda, nível de instrução e condições de moradia (SILVA *et al.*, 2004).

O ser humano é o principal reservatório de *H. pylori*, não tendo ainda sido encontrados animais que sirvam de reservatórios significantes. A infecção não é autolimitada e pode persistir por muitos anos. Reservatórios ambientais também podem existir. Águas contaminadas são fontes importantes em determinadas áreas (GLYNN *et al.*, 2002). A transmissão interpessoal é, entretanto, considerada a mais importante, conforme evidenciado em estudos com famílias que moram em condições de aglomeração. Estudos utilizando tipagem de DNA confirmaram que membros de uma mesma família tendem a ser infectados pela mesma cepa de bactéria (ROMA-GIANNIKOU *et al.*, 2003). A via pela qual ocorre a infecção pode ser fecal-oral ou oral-oral. É importante lembrar que a infecção pode ser transmitida através de endoscópios se a desinfecção apropriada não for executada (BROWN, 2000).

Recebido em 23/01/2006  
Aprovado em 20/09/2006

<sup>1</sup>Farmacêutica-Bioquímica responsável técnica pela Farmácia Popular do Brasil no Município de Juazeiro-BA.

<sup>2</sup>Odontóloga pela Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

<sup>3</sup>Fisioterapeuta, Professor Auxiliar, Faculdade Nobre de Feira de Santana (FAN)

<sup>4</sup>Farmacêutico, Professor Adjunto I, Colegiado de Medicina - Universidade Federal do Vale do São Francisco (CMED/UNIVASF)

## TRANSMISSÃO

Várias pesquisas sobre o modo de transmissão de *H. pylori* estão sendo desenvolvidas, e pode-se dizer que esta é uma das áreas mais estudadas, discutidas e controversas desse, recém descoberto, microrganismo. As vias de infecção mais aceitas atualmente incluem a fecal-oral e a oral-oral (MARSCHALL, 2000). Não há possibilidade de transmissão através do ato sexual comum, e a infecção por insetos vetores é praticamente nula (ESLICK, 2001).

### Transmissão Fecal-Oral

Em 1992, foi publicado o primeiro trabalho sobre o isolamento de *H. pylori* em fezes humanas. Nesse estudo, isolou-se a bactéria em fezes de crianças e adultos infectados na Gâmbia. Alguns anos mais tarde, esta foi isolada em fezes de indivíduos dispépticos (*H. pylori* - positivos). Entretanto, outros trabalhos evidenciaram que *H. pylori* está bem adaptado na passagem do estômago para o duodeno. Indicando que a bile possui um efeito letal para a bactéria, e por isso a sua sobrevivência após esta transição parece ser incomum (KAPADIA, 1997).

Caso o microrganismo seja transmitido via fecal-oral, a água seria um provável meio de propagação. Em um estudo epidemiológico sobre o modo de transmissão de *H. pylori* em crianças peruanas, foi proposto uma associação entre a prevalência do microrganismo e a água potável (KODAIRA *et al.*, 2002).

### Transmissão Oral-Oral

Segundo Artherton (1997), existem indícios de que o *H. pylori* possa permanecer ou transitar pela área bucal, na placa dentária ou saliva. Além disso, sua presença no suco gástrico indica a possibilidade de transmissão oral-oral.

Há evidências de que o vômito e o refluxo esofágico possam ser considerados como um meio de propagação do microrganismo, uma vez que a bactéria já foi detectada no suco gástrico de pacientes infectados. Desse modo, propõe-se uma maior atenção à possível transmissão gastro-oral, que ocorreria quando um indivíduo entrasse em contato com o vômito contaminado.

Em estudos sobre a investigação da transmissão de *H. pylori*, foram isoladas bactérias da placa dentária de pacientes positivos ao microrganismo. Posteriormente, em um estudo com pacientes dispépticos da Índia, em cerca de 98% dos pacientes a presença dessa bactéria na placa dentária foi detectada (BUJANOVER *et al.*, 1997).

## PATOGENIA

Os mecanismos pelos quais a bactéria produz diferentes quadros patológicos no estômago e no duodeno não são totalmente conhecidos. Presumivelmente, fatores da bactéria, do hospedeiro e ambientais contribuem para estabelecer evoluções clínicas diversas. Dentre os principais mecanismos patogênicos envolvidos estão os fatores de virulência do microrganismo, a resposta inflamatória da mucosa e a alteração da secreção ácida gástrica.

### Fatores de Virulência

#### Aderência

O *H. pylori* tem um tropismo pela mucosa gástrica, aderindo à célula epitelial e, às vezes, penetrando entre elas. A adesão parece atuar na patogênese através da lesão direta

da célula, facilitando para que os produtos tóxicos produzidos pela bactéria sejam liberados nas proximidades da célula epitelial e atuando na estimulação da produção de citocinas pela célula epitelial (MAHDAVI *et al.*, 2002)

#### Urease

A bactéria tem uma potente atividade ureásica que participa da colonização gástrica, permitindo sua sobrevivência em um meio ácido. A urease hidrolisa a uréia, presente no estômago, em amônia e CO<sub>2</sub> (VOLAND *et al.*, 2003). A amônia tem atividade citotóxica, aumentando a permeabilidade da célula epitelial para prótons, e talvez participe como mediador da resposta imune local, já que é potente ativador de monócito *in vitro* (GOBERT *et al.*, 2002).

#### Fosfolipase

As fosfolipases A2 e C afetam a integridade celular e a camada hidrofóbica da barreira gástrica, podendo permitir a retrodifusão de íons hidrogênio (MISIEWICZ, 1995).

#### Citotoxina e Gene *cagA*

Todas as cepas são portadoras do gene *vacA* (gen da citotoxina vacuolizante); entretanto, apenas algumas cepas são produtoras da citotoxina vacuolizante, que exerce um efeito citopático no epitélio. Estas cepas são mais comumente isoladas de pacientes com ulcera péptica, atrofia gástrica e câncer gástrico (ARTHERTON *et al.*, 1997).

Censini *et al.* (1996) afirma que o gene *cagA* (gene associado à citotoxina) é um marcador da produção de citotoxina e codifica a proteína *cagA*. Pacientes com úlcera duodenal, gastrite atrófica e carcinoma gástrico são mais comumente infectados com cepas *cagA*-positivas do que *cagA*-negativas. As cepas *cagA* positivas são mais virulentas, associadas a maior grau de infiltração de polimorfonucleares neutrófilos, produção de interleucina-8 e têm íntima associação com cepas *vacA* S1.

#### Resposta inflamatória da mucosa

Hunt *et al.* (1995) e Misiewicz (1995), relatam que a infecção pelo *H. pylori* induz um infiltrado inflamatório na mucosa gástrica de neutrófilos, monócitos, linfócitos e plasmócitos e a expressão de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas (1,2,6 e 8), fator de necrose tumoral (alfa) e interferon- $\gamma$ .

Embora as respostas inflamatória e imune possam agravar as lesões degenerativas do epitélio, desencadeadas pela bactéria, são incapazes de eliminá-la. Algumas cepas (*cagA*) parecem estar envolvidas na magnitude e característica da produção de citocinas (IL-8), sendo portanto de importância no grau de inflamação gástrica crônica e no espectro da doença. Mas, o mais provável, é que a intensidade e a forma das respostas inflamatória e imune, associadas à virulência da cepa, possam estabelecer doenças gastroduodenais diferentes.

#### Alterações da Secreção Ácida Gástrica

É de longa data o conhecimento da importância da secreção ácida na patogênese da úlcera péptica. Os pacientes com úlcera duodenal apresentam várias alterações na produção de ácido: prejuízo da inibição ácida na liberação da gastrina, maior secreção de ácido basal e pós-estímulo e maior acidez no duodeno (TONELLI; FREIRE, 2000).

Hoje já está bem estabelecido que a infecção pelo *H. pylori* é associada com a diminuição da liberação da somatostatina e aumento da liberação de gastrina pelo antro gás-

trico. A somatostatina diminui a liberação de gastrina. Essas alterações são encontradas de forma similar nos indivíduos infectados, com ou sem úlcera duodenal, e retornam ao normal após a erradicação da bactéria. A menor liberação de somatostatina pode ser mediada pelo fator de necrose tumoral e pelas células mononucleares (HUNT *et al.*, 1995; MISIEWICZ, 1995).

A infecção pelo *H. pylori* também se acompanha de maiores níveis de ácido no duodeno, decorrente da maior produção de ácido pelo estômago e menor produção de bicarbonato pelo duodeno que são revertidos com a erradicação. A maior produção de ácido predispõe a metaplasia gástrica no duodeno. A hipótese é que a bactéria antes restrita ao estômago colonizará também as áreas de metaplasia gástrica no duodeno. Como resultado, ocorrerá duodenite crônica que facilita a retrodifusão de íons hidrogênio, e subsequente ulceração (TONELLI; FREIRE, 2000).

### PATOLOGIA

Segundo Vaira *et al.* (2000), a colonização do tecido gástrico pelo *H. pylori* é quase sempre acompanhada por uma resposta inflamatória na mucosa subjacente.

A fase aguda da infecção não é comumente detectada na prática clínica. Nessa fase, após a contaminação pela bactéria, há um período de poucos dias, associados a um quadro histopatológico de denso infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos e um exsudato aderente à superfície epitelial gástrica, de curta duração. Concomitantemente, ocorre uma hipocloridria com retorno da secreção ácida gástrica após alguns meses.

O infiltrado inflamatório agudo dá lugar à gastrite crônica superficial ativa, de leve a grave intensidade, com maior densidade de células inflamatórias no antro do que no corpo gástrico, e que se acompanha de alterações epiteliais. Como a infecção habitualmente não é erradicada naturalmente pelo hospedeiro, a manutenção da inflamação durante anos pode levar à progressão da gastrite crônica superficial do antro às porções mais proximais do estômago (corpo e fundo), com conseqüentes gastrite atrófica e metaplasia intestinal, em alguns indivíduos (KODAIRA *et al.*, 2002).

As alterações histopatológicas da criança infectada são um pouco diversas daquelas do adulto. O infiltrado inflamatório é geralmente mais leve e consiste, principalmente, de linfócitos e células plasmáticas, com neutrófilos podendo estar ausente nas crianças de países desenvolvidos. Nas crianças de países em desenvolvimento, o infiltrado de polimorfonucleares neutrófilos é maior, mais de menor intensidade do que o dos adultos. Presença de atrofia glandular e metaplasia intestinal é rara em pediatria (TONELLI; FREIRE, 2000). Não há, necessariamente, um aspecto macroscópico da infecção gástrica pelo *H. pylori*, e é comum uma dissociação entre macro e microscopia, quando o estômago é endoscopicamente normal. Entretanto a criança infectada apresenta freqüentemente um aspecto macroscópico micronodular no antro gástrico, que é patognomônico da infecção pelo microrganismo. Não se sabe ainda o seu significado e o porquê da sua presença principalmente na criança, e mais freqüentemente nas com úlcera duodenal. Alguns autores a associam a um maior número de folículos linfóides na lâmina própria, à semelhança da hiperplasia nodular linfóide benigna do intestino. Nós, entretanto, observamos uma associação entre a presença de folículos linfóides na mucosa gástrica e a infecção pelo *H. pylori*, independentemente da presença ou não de antrite nodular (TONELLI; FREIRE, 2000).

Vários testes diagnósticos encontram-se disponíveis para o diagnóstico da infecção por *H. pylori*. Estes testes podem ser através de métodos invasivos ou não-invasivos. Os invasivos são aqueles que dependem da realização de endoscopia para coleta de biópsias: cadeia de polimerase (PCR), teste da urease, histologia e cultura. Os não-invasivos incluem sorologia e teste respiratório com uréia marcada com isótopos de carbono (<sup>14</sup>C e <sup>13</sup>C) (CUTLER *et al.*, 1998). A escolha do teste depende da situação clínica do paciente (TONELLI & FREIRE, 2000).

#### Reação de Cadeia em Polimerase

O PCR (*Polymerase Chain Reaction*) é outro método usado para a detecção do *H. pylori*. Este apresenta altíssima sensibilidade e especificidade, podendo ser feito diretamente das biópsias gástrica ou duodenal, do suco gástrico, da placa dentária, da saliva, da cultura e até mesmo das fezes. Os genes *rRNA* 16s *rRNA*, *ureA* e o *glmM* têm sido utilizados na identificação da bactéria. Além disso, por sua alta sensibilidade, o PCR é muito utilizado em estudos epidemiológicos ligados à identificação de reservatórios ambientais, e também em trabalhos de determinação do modo de transmissão desta bactéria (LEHOURS *et al.*, 2003).

#### Teste da Urease

O teste da urease em fragmento de tecido é baseado na potente atividade ureásica da bactéria. Ele é altamente específico e sensível e é o teste mais usado para o diagnóstico endoscópico. Um fragmento de biópsia do antro ou um fragmento do antro e outro do corpo gástrico são introduzidos imediatamente após a coleta em um substrato contendo uréia e um indicador de pH (vermelho fenol). A urease hidrolisa a uréia em amônia e dióxido de carbono, com conseqüente aumento do pH e mudança da cor, do meio, de amarelo para rosa. Quando a mudança de cor ocorre dentro das primeiras 24 horas, o teste é considerado positivo (ORNELLAS *et al.*, 2000).

Apesar das várias preparações disponíveis no mercado, o teste de urease não tamponado tem mostrado acurácia comparável e custo cumulativo menor (CHU *et al.*, 1997), sendo largamente utilizados na prática clínica, entretanto não fornece informações sobre a intensidade da inflamação. Devido à possibilidade de contaminação por bactérias produtoras de urease como *Proteus sp* e *Pseudomonas sp*, levando a alterações na cor do teste durante a estocagem, preconiza-se que a preparação contendo uréia e o marcador sensível de pH seja feita diariamente (NG, 1997).

#### Histologia

Pereira *et al.* (2001) afirma que embora a técnica histológica não esteja livre de falhas, a especificidade e a sensibilidade desta são altas. Além da identificação da bactéria, a análise histopatológica permite avaliar o tipo e a intensidade da inflamação da mucosa gástrica.

Este exame é feito após a endoscopia, com a retirada de fragmento, no qual utiliza-se uma variedade de colorações para detectar a bactéria, sendo necessárias várias horas ou mesmo até 2 dias para se obter o resultado. O microrganismo pode ser identificado por diversas colorações histológicas, como Giemsa, hematoxilina e eosina Warthin-Starry, Steiner, carbolfucsina.

Este método pode apresentar falhas e inconveniências, tanto pela falta de visualização e identificação da área mais afetada, como por coletas feitas em locais inadequados, de-

vido à distribuição desigual do organismo na mucosa gástrica (ROCHA, 1996).

### Cultura

*Helicobacter pylori* é uma bactéria muito adaptada ao seu habitat e de crescimento lento, sendo assim é muito difícil cultivá-la *in vitro*. O crescimento pode ser afetado por vários fatores como o número de biópsias, o meio, a duração e a temperatura do transporte e o próprio método de cultivo. Sua detecção pode ser influenciada também pelo uso prévio de alguns medicamentos, usados por pacientes em tratamentos de dispepsia, como o omeprazol, alguns antimicrobianos, bismuto ou benzocaínas. É possível que resíduos de glutaraldeído, presentes na pinça de coleta de biópsia, possa afetar a viabilidade do microrganismo.

A cultura é o método mais específico para identificação da bactéria e o único que determina a suscetibilidade aos antimicrobianos (MALFERTHEINER *et al.*, 2002). Podem ser usados vários meios de cultura, e é necessária uma atmosfera microaerofílica (5-6 % de O<sub>2</sub>, 8-10% CO<sub>2</sub>, 80-85% N<sub>2</sub>). São poucos os centros no Brasil que trabalham com essa técnica diagnóstica, que é cara, requer um laboratório especializado e é importante para o estudo de fatores de virulência e tipagem genética. Ela, na verdade, tem sido usada apenas no âmbito de pesquisa (TONELLI; FREIRE, 2000).

### Sorologia

Este exame se baseia na detecção de anticorpos específicos [imunoglobulina G (IgG)] contra esta bactéria, encontradas em amostra de soro das pessoas infectadas. Geralmente são realizados através da técnica de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*) ou látex-aglutinação. Resultados falso-negativos podem ocorrer em crianças, idosos e em indivíduos imunodeprimidos, que não desenvolvem reação imunológica contra a infecção (PORTORREAL; KAWAKAMI, 2002).

Vários métodos sorológicos têm sido descritos na literatura (KHANNA *et al.*, 1998), no entanto, o método ELISA parece ser o mais sensível e específico em pacientes adultos de países desenvolvidos (PORTORREAL; KAWAKAMI, 2002). A recomendação é de que o teste sorológico deve ser validado e padronizado localmente antes de seu uso (FELDMAN; EVANS, 1995). Por ser um exame não-invasivo, o teste sorológico tem sido utilizado em estudos epidemiológicos (BLEECKER *et al.*, 1994), mas por ser infecção restrita à mucosa, em alguns casos, a estimulação antigênica pode ser lenta e resultados falso-negativos podem ocorrer em poucas semanas ou meses após nova infecção (MÉGRAUD, 1996).

### Teste Respiratório com Uréia Marcada

O princípio do teste respiratório com uréia marcada é o mesmo do teste da urease: produção pelo *H. pylori* de grandes somas de urease. O paciente ingere uma solução de uréia marcada <sup>14</sup>C e <sup>13</sup>C. Sob ação da urease de *H. pylori*, a uréia é convertida em amônia e bicarbonato, o qual é absorvido e convertido em CO<sub>2</sub> nos pulmões (TONELLI; FREIRE, 2000).

O paciente então expira em um balão ou outro recipiente próprio onde a presença do carbono marcado pode ser detectada por cintilação ou espectrografia. O <sup>14</sup>C não pode ser usado em menores de 18 anos nem em mulheres grávidas, por ser radioativo. O <sup>13</sup>C, não-radioativo é o teste ideal para o diagnóstico da infecção em pediatria. É um teste com

mais de 90% de sensibilidade e altamente específico. Pode ser usado em estudos epidemiológicos e é o teste de preferência para o controle da erradicação da infecção, por não ser invasivo (GODOY; RIBEIRO, 2004).

### TRATAMENTO

Ainda não existe um esquema terapêutico ideal. São vários os antimicrobianos já usados na infecção pelo *H. pylori*, em várias associações e com tempos diversos de tratamento. Parece necessário, para o sucesso terapêutico, a inclusão de uma droga com secreção salivar e/ou gástrica (metronidazol e claritromicina) associada a drogas de ação luminal (bismuto, amoxicilina, tetraciclina, furazolidona). O percentual de cepas resistentes ao metronidazol e/ou claritromicina determinará a eficácia do tratamento (GONZAGA *et al.*, 2000).

Como a sensibilidade microbiana varia com a localidade, raça e uso prévio desses medicamentos, a eficácia de um esquema de tratamento em uma comunidade não permite a generalização dos resultados (GRAHAM, 1998). O ideal seria basear o tratamento em estudos de sensibilidade ou, pelo menos, no conhecimento prévio do índice de resistência microbiana na comunidade, o que no momento é impossível, na maioria dos centros brasileiros (HAN *et al.*, 1999).

Terapia com uma única droga antimicrobiana é habitualmente um insucesso, os esquemas antimicrobianos duplos inicialmente testados em pediatria tinham a duração mínima de quatro semanas e incluíam a associação de bismuto com amoxicilina (ou ampicilina) ou amoxicilina com tinidazol (KIM *et al.*, 2003). No meio hospitalar, onde há considerável percentual de cepas resistentes a imidazólicos, é provável que um esquema duplo que incluísse essas drogas, não proporcionasse boa eficácia. Desde 1989, tem-se utilizado uma associação de amoxicilina (50 mg/kg/dia), metronidazol (20 a 30 mg/kg/dia) e furazolidona (6 a 8 mg/kg/dia), em três doses diárias, por sete dias, com erradicação de 84% (LIND, 1999). Entretanto, o percentual de efeitos colaterais é significativo, mas na maioria dos pacientes não impede a continuidade da terapia (HARRIS; MISIEWICZ, 2001). Atualmente, vem sendo utilizado a associação de um inibidor da bomba protônica (omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg) + amoxicilina 1000 mg + claritromicina 500 mg (SILVA *et al.*, 2004). Nesse sentido, a adição do esquema triplice de agentes anti-atividade secretora com um esquema quádruplo é mais eficaz quando um inibidor da bomba protônica é usado como um agente anti-atividade secretora, inclusive, tendo melhor resposta que um antagonista do receptor H<sub>2</sub> (KATE; ANANTHAKRISHNAN, 2001). Contudo, como a sensibilidade microbiana varia com a localidade, raça e uso prévio desses medicamentos, a eficácia de um esquema de tratamento em uma comunidade não permite a generalização dos resultados (GRAHAM, 1998).

É importante frisar que o sucesso da erradicação de *H. pylori* não depende apenas da susceptibilidade da linhagem ao antimicrobiano utilizado na terapia, mas este é um dos principais fatores, tendo assim maiores taxas de cura em pacientes infectados com linhagens sensíveis ao tratamento (LANG, 2002). Alguns estudos têm sugerido que a taxa de erradicação deste microrganismo é menor em pacientes com gastrite, comparando-se à pacientes com úlcera. Desse modo, os fatores de virulência poderiam influenciar na falência terapêutica (KIM *et al.*, 2003).

## COMENTÁRIOS FINAIS

Desde a introdução da *Helicobacter pylori* a comunidade científica por Marshall e Warren, a mais de duas décadas atrás, esse patógeno tem sido um importante foco em pesquisas básicas na área bioquímica e da clínica. Apesar das inúmeras descobertas na última década acerca das infecções causadas pelo *H. pylori* muitos paradigmas sobre o diagnóstico e o ideal protocolo de tratamento continuam obscuros.

Os critérios histopatológicos são extremamente importantes para definir e dar suporte ao diagnóstico e prognóstico. Nesse sentido, os avanços na área molecular abrem a possibilidade de utilização de marcadores genéticos que, somados aos dados histopatológicos e imunohistoquímicos podem levar a diagnósticos e prognósticos mais seguros.

Trabalhos recentes têm se preocupado em traçar um mapa do genoma dessa bactéria visando a produção de vacinas seletivas e de grande espectro em sua eficácia. Por outro lado, algumas cepas do *H. pylori* têm se mostrado resistentes aos tratamentos tradicionais tanto nos esquemas tripliques quanto quádruplos, o que é de relevante importância em pacientes imunossuprimidos, pacientes HIV positivo e câncer gástrico em estágio patológico avançado.

Na verdade, uma melhor compreensão dos aspectos gerais das infecções por *H. pylori* continua sendo o melhor alicerce na construção de um diagnóstico preciso e de tratamentos clínicos eficientes.

## REFERÊNCIAS

- ARRUDA SMB, JUCÁ NT, OLIVEIRA EP, MACEDO FM, ALBUQUERQUE MC, PEREIRA MG. Perfil do câncer gástrico no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco. GED Gastroenterol Endosc Dig. 16: 14-18, 1997.
- ARTHERTON JC. The clinical relevance of strain types of *Helicobacter pylori*. Gut. 40: 701-3, 1997.
- BEDOYA A, GARAY J, SANZON F, et al. Histopathology of gastritis in *Helicobacter pylori* infected children from populations at high and low gastric cancer risk. Hum Pathol. 34: 206-13, 2003.
- BLEECKER U, LANCIEERS S, KEPPENS E, VANDENPLAS Y. Evolution of *Helicobacter pylori* positivity in infants born from positive mothers. J Pediatric Gastroenterol Nutr. 19: 87-90, 1994.
- BROWN LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev. 22: 283-97, 2000.
- BUJANOVER, Y. et al. *Helicobacter pylori* e doença péptica no paciente pediátrico. Clin. Ped. Am. Norte, 7: 215-35, 1997.
- CENSINI S, LANGE C, XIANGZY et al. CagA pathogenicity island of *Helicobacter pylori* encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proc Natl Acad Sci USA. 93: 14.648-53, 1996.
- CHU KM, POON R, TUEN HH, LAW SYK, BRANICKI FJ, WONG J. A prospective comparison of locally made rapid urease test and histology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Gastrointest Endosc. 46: 503, 1997.
- CORREIA, P. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: state of the art. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 5, 477-481, 1996.
- CUTLER AF, PRASAD VM, SANTOGADE P. Four-year trends in *Helicobacter pylori* IgG serology following successful eradication. Am J Med. 105: 18-20, 1998.
- ESLICK, G. Sexual transmission of *Helicobacter pylori* via oral-anal intercourse. Int. J. Std. Aids, 13: 7-11, 2001.
- FELDMAN RA, EVANS SJW. Accuracy of diagnostic methods used for epidemiological studies of *Helicobacter pylori*. Aliment Pharmacol Ther. 9:21, 1995.
- GLYNN MK, FRIEDMAN CR, GOLD BD, et al. Sorocoincidence of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of rural Bolivian children: acquisition and analysis of possible risk factors. Clin Infect Dis 35: 1059-65, 2002.
- GRAHAM DY. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: implication for therapy. Gastroenterology. 115: 1272-7, 1998.
- GOBERT AP, MERSEY BD, CHENG Y, BLUMBERG DR, NEWTON JC, WILSON KT. Cutting edge: urease release by *Helicobacter pylori* stimulates macrophage inducible nitric oxide synthase. J Immunol. 168: 6002-6, 2002.
- GODOY, A.P.O.; RIBEIRO, M.L. Disponível em <http://www.helicobacter.com.br>. Acesso em 20/junho/2004.
- GONZAGA VAZ COELHO L, LEÓN-BARÚA R, QUIGLEY EMM and representatives of the Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AI-GE). Latin-American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Am J Gastroenterol. 95: 2688-2691, 2000.
- HAN SR, BHAKDI S, MAEURER MJ, SCHNEIDER T, GEHRING S. Stable and unstable amoxicillin resistance in *Helicobacter pylori*: should antibiotic resistance testing be performed prior to eradication therapy? J Clin Microbiol. 37: 2740-2741, 1999.
- HANSSON, L. E. et al. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of

- gastric adenocarcinoma. Gastroenterology. 105: 1098-1103, 1993.
- HARRIS A, MISIEWICZ JJ. Management of *Helicobacter pylori* infection. Brit Med J. 323:1047-1049, 2001.
- HUNT RH, MALFERTHEINER P, YEOMANS ND et al. Critical issues in the pathophysiology and management of peptic ulcer disease. Eur J Gastroenterol Hepatol. 7: 685-99, 1995.
- KAPADIA, CR. Host factors in *Helicobacter* infection. Gastroenterology, 113 1:361-2,1997.
- KATE V, ANANTHAKRISHNAN N. Treatment of *Helicobacter pylori* infection- a review. Indian Journal of Pharmacology. 33: 410-416, 2001.
- KHANNA B, CUTLER A, ISRAEL NE, PERRY M, LASTOVICA A, FIELDS PI, GOLD BD. Use caution with serologic testing for *Helicobacter pylori* infection in children. J Infect Dis. 178: 460-5, 1998.
- KIM JJ, KIM JG, KWON DH. Mixed-infection of antibiotic susceptible and resistant *Helicobacter pylori* isolated in a single patient and underestimation of antimicrobial susceptibility testing. Helicobacter 8: 202-6, 2003.
- KODAIRA MS, ESCOBAR SMU, GRISI S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. Revista Saúde Pública. 36(3):356-69, 2002.
- LEHOURS P, RUSKONE-FOURMESTRAUX A, LAVERGNE A, CANTET A, MÉGRAUD F. Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? Am J Gastroenterol. 98: 291-5, 2003.
- LEVINSON WE, JAWETZ E. Pathogenesis. In: Levinson WE, Jawetz E, editors. Medical microbiology and immunology. 3. ed. East Norwalk: Appleton & Lange; p. 23-33, 1994.
- LIND T, MÉGRAUD F, UNGE P, BAYERDÖRFFER E, O'MORAIN C, SPILLER R et al. The MACH 2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. Gastroenterology. 116: 248-253, 1999.
- MAHDAVI J, SONDEN B, HURTIG M, et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. Science 297:573-8, 2002.
- MALFERTHEINER P, MÉGRAUD F, O'MORAIN C, et al. and the European *Helicobacter pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht 2-2000 consensus report. Aliment Pharmacol Ther. 16: 167-80, 2002.
- MARSHALL BJ, WARREN JR. unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [Letter]. Lancet 1:1273-5, 1983.
- MARSCHALL, B.J. *Helicobacter pylori* in the year 2000. Helicobacter pylori Foundation, 50: 1-9, 2000.
- MCCALLION WA, ARDILL JES, BAMFORD KB, POTTS SR, BOSTON VE. Age dependent hypergastrinaemia in children with *Helicobacter pylori* gastritis - evidence of early acquisition of infection. Gut. 37:35-38, 1995.
- MÉGRAUD F, LEHN N, LIND T, BAYERDÖRFFER E, O'MORAIN C, SPILLER R et al. Antimicrobial susceptibility testing of *Helicobacter pylori* in a large multicenter trial: the MACH 2 study. Antimicrob Agents Chemother. 43:2747-2752, 1999.
- MISIEWICZ JJ. Current insights in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Eur J Gastroenterol Hepatol. 7: 701-3, 1995.
- MITCHELL A, SILVA TM, BARRETT LJ, LIMA AA, GUERRANT RL. Age-specific *Helicobacter pylori* seropositivity rates of children in an impoverished urban area of northeast Brazil. Clin Microbiol. 4: 1326-8, 2003.
- NEWNHAM A, QUINN MJ, BABB P, KANG JY, MAJJEED A. Trends in the subsite and morphology of esophageal and gastric cancer in England and Wales 1971-98. Aliment Pharmacol Ther. 17:665-76, 2003.
- NG FH, WONG SY, NG WF. Storage temperature of the unbuffered rapid urease test. Am J Gastroenterol. 92: 2230, 1997.
- OPLUSTIL CP, ZOCCOLI CM, TOBOUTI NR, SINTO SI. Procedimentos Básicos em Microbiologia Clínica. São Paulo: Sarvier, 136p., 2001.
- ORNELLAS LC, CURY M DE S, LIMA VM DE, FERRARI JR AP. Avaliação do teste rápido da urease conservado em geladeira. Arq Gastroenterol. 37:1555-157, 2000.
- PORTORREAL A, KAWAKAMI E. Avaliação do método imunoenzimático (ELISA) para diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes. Arq Gastroenterol. 39: 198-203, 2002.
- ROCHA, AFG. *Helicobacter pylori* - Diagnóstico pelo teste Respiratório. A. C. Gastroenterol. 12:4-13, 1996.
- ROMA-GIANNIKOU E, KARAMERIS A, BALATSOS B, ET AL. Intrafamiliar spread of *Helicobacter pylori*: a genetic analysis. Helicobacter 8: 15-20, 2003.
- SHERMAN P, CZINN S, DRUMM B, et al. *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 35: 128-33, 2002.
- SILVA LBL, GONÇALVES TM, ALENCAR JS, NUNES OS, VASCONCELLOS ACA, SANTANA. Atenção farmacêutica a pacientes com gastrite *Helicobacter pylori* positivo. Infarma. 16(7/8): 70-73, 2004.
- TONELLI E, FREIRE LMS. Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência. São Paulo: Medsi, 656,657p., 2000.
- VAIRA D, HOLTON J, RICCI C, et al. Review article: *Helicobacter pylori* infection from pathogenesis to treatment--a critical reappraisal. Aliment Pharmacol Ther. 4:105-13, 2002.
- VOLAND P, WEEKS DL, MARCUS EA, PRINZ C, SACHS G, SCOTT D. Interactions among the seven *Helicobacter pylori* proteins encoded by the urease gene cluster. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 284:G96-106, 2003.
- WATANABE, Y. et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. A nested case-control study in a rural area of Japan. Dig. Dis. Sci. 42: 1383-1387, 1997
- WISNIEWSKI RM, PEURA DA. *Helicobacter pylori*: beyond peptic ulcer disease. Gastroenterologist. 5:295-305, 1997

## ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA:

Jullyana S. Siqueira.  
Av. da Integração, 1252/101  
CEP. 56300-000 Petrolina - PE  
E-mail: [jullyanas@yahoo.com.br](mailto:jullyanas@yahoo.com.br)  
Telefones: (87) 3861-6720/9243-4356/(74)3611-5220