SÉRGIO BARBOSA MARQUES

**Prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori*
associada às afecções diagnosticadas por
endoscopia digestiva alta:
análise retrospectiva de 1478 casos**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica
Orientadora: Profa. Dra. Rejane Mattar

São Paulo

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marques, Sérgio Barbosa

Prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* associada às afecções diagnosticadas por endoscopia digestiva alta : análise retrospectiva de 1478 casos / Sérgio Barbosa Marques. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Gastroenterologia.

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica.

Orientadora: Rejane Mattar.

Descritores: 1.Endoscopia gastrointestinal 2.*Helicobacter pylori*/epidemiologia
3.Gastroenteropatias 4.Gastrite 5.Úlcera péptica

USP/FM/SBD-295/09

A arte de interrogar não é tão fácil como se pensa. É mais uma arte de mestres do que de discípulos; é preciso ter aprendido muitas coisas para saber perguntar o que não se sabe.

Jean Jacques Rousseau

Dedicatória

À minha esposa Fernanda Aparecida Alves de Oliveira;

A meus filhos Enrico e Evangeline;

A meus pais João de Sousa Marques e Gercina Barbosa Marques

Agradecimientos

À Rejane Mattar pela dedicação, apoio e incentivo;

A todos os médicos e funcionários do Serviço de Endoscopia do HC-FMUSP pela realização dos exames e coleta de material de pesquisa;

Às pessoas que ajudaram com críticas e sugestões;

Ao Professor Flair José Carrilho pelo apoio à pesquisa;

À minha esposa Fernanda pela ajuda e compreensão nas horas ausentes;

A meus filhos Enrico e Evangeline pelo período que me afastei para dissertação;

A meus pais João de Sousa e Gercina Barbosa pelo incentivo na formação acadêmica;

A todos que ajudaram, de forma direta ou indireta, na elaboração desse estudo.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

A apresentação das referências foi adaptada do *Internacional Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver);

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005;

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journal Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de tabelas

Lista de figuras

Lista de quadros

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Objetivos.....	4
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	17
3.1 Casuística.....	18
3.1.1. Grupo de estudo	18
3.1.2. Grupo controle	19
3.1.3. Aspectos éticos	19
3.2. Avaliação endoscópica	19
3.3. Teste de urease	22
3.4. Análise estatística	23
4 RESULTADOS.....	24
5 DISCUSSÃO.....	37
6 CONCLUSÕES.....	46
7 ANEXOS.....	48
7.1. Aprovação do projeto pela comissão de Ética do HC-FMUSP	49
8 REFERÊNCIAS	50

Listas

TABELAS

Tabela 1 -	Média de idade por grupo de afecções diagnosticadas por endoscopia	26
Tabela 2 -	Distribuição por diagnóstico endoscópico, gênero e infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em 1478 pacientes	27
Tabela 3 -	Distribuição de pacientes controle e com esofagite, de acordo com gênero, infecção por <i>H. pylori</i> (urease) e idade média.....	28
Tabela 4 -	Distribuição de pacientes controle e com gastrite de acordo com idade, gênero e infecção por <i>H. pylori</i>	29
Tabela 5 -	Distribuição de pacientes com as diversas formas de gastrites endoscópicas conforme média de idade e infecção por <i>H. pylori</i>	30
Tabela 6 -	Distribuição dos pacientes quanto aos locais e tipos de gastrites e infecção por <i>H. pylori</i>	30
Tabela 7 -	Distribuição dos pacientes com úlceras pépticas gástricas e duodenais.....	32
Tabela 8 -	Distribuição dos achados endoscópicos em pacientes associados a úlceras gástricas e duodenais	34
Tabela 9 -	Distribuição de pacientes controle e com duodenites de acordo com idade, gênero e infecção por <i>H. pylori</i>	35
Tabela 10 -	Fatores de risco independentes para afecções clínicas diagnosticadas por endoscopia	36

QUADROS

Quadro 1-	Classificação endoscópica de esofagite - Classificação de Los Angeles (1996)	21
Quadro 2 -	Classificação endoscópica de gastrites - Sistema Sidney	21
Quadro 3 -	Classificação endoscópica de úlcera péptica - Classificação de Sakita	22

FIGURAS

Figura 1 -	Prevalência da infecção de <i>H. pylori</i> estratificação em faixa etária	25
-------------------	--	----

Resumo

Marques SB. *Prevalência de infecção pelo Helicobacter pylori associada às afecções diagnosticadas por endoscopia digestiva alta: análise retrospectiva de 1478 casos* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 65p.

INTRODUÇÃO: A prevalência da úlcera péptica e outras afecções esofagogastroduodenais associadas à infecção pelo *H. pylori* foram alteradas em decorrência da erradicação desta infecção e uso de inibidores de secreção gástrica ácida. **OBJETIVO:** Determinar a prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* associada às afecções diagnosticadas pela endoscopia digestiva alta e analisar fatores de risco. **MÉTODOS:** Foram analisados dados de 1478 pacientes, e as informações dos achados endoscópicos foram correlacionadas com resultado de teste de urease, faixa etária e gênero. Os pacientes com exame endoscópico normal foram considerados como grupo controle para análise estatística dos fatores de risco, perfazendo um total de 272 indivíduos. **RESULTADOS:** A prevalência da infecção por *H. pylori* foi de 53% (n=786), e maior na faixa etária entre 31 e 40 anos. Os achados endoscópicos mais frequentes foram gastrites (n=810; 54,8%), úlceras pépticas duodenais e gástricas (n=494; 33,4%), duodenites (n=287; 19,4%) e esofagites (n=217; 14,7%). Apenas a gastrite nodular e úlcera péptica foram associadas com infecção por *H. pylori* (p<0,05). Gastrite erosiva no antro (n=644, 78,5%) predominou em relação à pangastrite (n=166; 20,2%) e aquelas no corpo (n=19; 2,3%). Entre os casos de úlcera péptica, 103 (7%) foram gástricas, 343 (23,2%) foram duodenais e 48 (3,2%) foram gástrica e duodenal. A esofagite geralmente foi leve (grau A; 63,1%), 23,5% foram moderada (grau B) e 13,3% foram intensa (graus C e D). Infecção por *H. pylori* aumentou o risco de úlceras gástrica e duodenal em 1,9 e 1,6 vezes, respectivamente. Gênero masculino e maior idade foram riscos de todas as outras afecções. **CONCLUSÃO:** Infecção pelo *H. pylori* associada com maior idade e gênero masculino foram determinantes importantes para evolução de afecções gastrintestinais.

Descritores: 1. Endoscopia gastrointestinal 2. *Helicobacter pylori*/epidemiologia 3. Gastroenteropatias 4. Gastrite 5. Úlcera péptica

Summary

Marques SB. *Prevalence of H. pylori infection associated with clinical disorders diagnosed by upper gastrointestinal endoscopies, retrospective analysis of 1478 cases* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2009. 65p.

Introduction: Peptic ulcer prevalence and other esophageal and gastro-duodenal disorders associated with *H. pylori* infection changed as a consequence of its eradication and the use of gastric acid secretor inhibitors.

Purpose: To establish *H. pylori* infection prevalence associated with clinical disorders diagnosed by upper gastrointestinal endoscopy, and determine the risk factors. **Methods:** Data from 1478 patients were analyzed, and the endoscopic findings were correlated with the urease test results, age and gender. Patients with normal endoscopy were considered control group for statistical analysis of the risk factors, comprising a total of 272 individuals.

Results: The overall prevalence of *H. pylori* infection was 53% (n=786), being higher between 31 and 40 years old. The most frequent endoscopic findings were gastritis (n=810, 54.8%), peptic ulcer (n=494, 33.4%), duodenitis (n=287, 19.4%) and esophagitis (n=217, 14.7%). Only nodular gastritis and peptic ulcer were associated with *H. pylori* infection ($p<0.05$). Erosive gastritis (70%) in the antrum (n=644; 78.5%) predominated in relation to pangastritis (n=166, 20.2%) and the ones in the corpus (n=19, 2.3%). Among peptic ulcer cases, 103 (7%) were gastric, 343 (23.2%) were duodenal and 48 (3.2%) were gastric and duodenal. Esophagitis usually was mild (grade A in 63.1%), 23.5% were moderate (grade B) and 13.3% were intense (grades C and D). *H. pylori* infection increased the risk of gastric and duodenal ulcers by 1.9 and 1.6-fold, respectively. Male gender and being older were risks of all the other conditions. **Conclusion:** *H. pylori* infection associated with older age and male gender were important determinants to gastrointestinal diseases outcome.

Descriptors: 1. Endoscopy, gastrointestinal 2. *Helicobacter pylori* / epidemiology 3. Gastroenteropathies 4. gastritis 5. peptic ulcer

1 Introdução

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) coloniza o epitélio gástrico, permanecendo coberto pela camada de muco, invade a lâmina própria, sendo capturado pelos macrófagos, contribuindo para a indução e desenvolvimento de gastrite crônica¹.

A infecção, geralmente ocorre na infância, provavelmente seja adquirida dos pais, mais provavelmente da mãe. Estudos genéticos de cepas mostraram que a cepa do filho era igual a da mãe^{2,3}. Acompanha o indivíduo por toda a sua vida pelo fato do estômago ser seu único nicho, podendo ser completamente assintomático apesar da inflamação que provoca na mucosa gástrica⁴.

A soroprevalência da infecção pelo *H. pylori* varia na população normal em diferentes países, dependendo do estado socioeconômico e condições sanitárias, sendo maior nos países em desenvolvimento^{5,6,7} que nos desenvolvidos^{8,9}. Entretanto, estudos epidemiológicos na África mostraram que a infecção pelo *H. pylori* nem sempre se correlacionou com o risco de desenvolvimento de úlcera péptica e câncer gástrico, denominado de enigma “Africano”¹⁰.

A soroprevalência da infecção pelo *H. pylori* na população adulta da Índia, Bangladesh, Paquistão, e Tailândia variou de 55% a 92%. No entanto, nos adultos Chineses e Japoneses foi de 44% e 55%,

respectivamente. As taxas de incidência anual de câncer gástrico na Índia, Bangladesh, e Tailândia foram 10,6; 1,3; e 2,7 por 100.000 habitantes, respectivamente. Contudo, na China e no Japão as taxas de incidência anual do câncer gástrico foram de 32-59 e 80-115 por 100.000 habitantes, respectivamente. Estes dados contrastantes representam o enigma “Asiático”⁹.

No Brasil, a soroprevalência de *H. pylori* na população normal é alta, entre 65% no sul e sudeste^{11,12} e 92% no nordeste¹³; entretanto, segundo dados do INCA (<http://www.inca.gov.br/>) para 2008 e 2009, a estimativa para taxa de incidência de câncer gástrico é de 15 por 100.000 habitantes para homem e 8 por 100.000 habitantes para mulher, inferiores às do Japão e China que têm menor prevalência de *H. pylori*.

Estudo em Hong Kong revelou que 0,5% evoluíram para o câncer gástrico e aproximadamente 15% para a úlcera péptica¹⁴. Outros autores mostraram que 10% dos indivíduos infectados tiveram evolução para úlcera péptica.¹⁵ No nosso meio, onde a prevalência da infecção é alta, não se sabe a porcentagem de indivíduos que evoluíram para a úlcera péptica.

Embora a prevalência de úlcera péptica seja mais alta no gênero masculino que no feminino^{16,17}; na casuística de estudo realizado no nosso Serviço em 150 pacientes com úlcera péptica¹⁸, a prevalência foi maior no gênero feminino em relação ao masculino na proporção de 1,6 para 1.

Esse fato e o desconhecimento sobre a prevalência da úlcera péptica associada à infecção pelo *H. pylori* despertaram nosso interesse para a realização deste estudo.

1.1. OBJETIVOS

Determinar a prevalência da infecção pelo *Helicobacter pylori* associada às afecções diagnosticadas pela endoscopia digestiva alta e analisar fatores de risco.

2 Revisão da Literatura

A presença de bactérias no estômago humano foi descrita há mais de um século, porém, acreditava-se tratar de contaminação alimentar e não de colonização da mucosa gástrica¹⁹. Em 1983 os pesquisadores australianos Barry Marshall e Robin Warren descreveram a presença de bacilos curvos no epitélio gástrico de biópsia obtida por endoscopia digestiva alta²⁰. Após auto-ingestão experimental da bactéria por Marshall²¹ e Morris²² foi demonstrada que a bactéria colonizava e causava inflamação da mucosa gástrica em humanos, que foi resolvida após erradicação da infecção com doxiciclina e subsalicitado de bismuto²¹.

Esses bacilos se apresentavam em grande número na gastrite crônica ativa, aderidos às células epiteliais e protegidos pelo muco. Colônias bacterianas transparentes cresceram no ágar chocolate nas culturas de biópsias gástricas de antro por técnica para isolamento de *Campylobacter*. As bactérias eram bacilos gram negativos curvos ou espiralados que não se encaixavam em nenhuma espécie conhecida, morfológica ou bioquimicamente. Foi chamado de *Campylobacter pyloridis*²³, mais tarde denominado *Campylobacter pylori*²⁴.

A comparação de sequência de RNA 16S de *Campylobacter pylori* com cinco espécies representativas de *Campylobacter* mostrou diferenças entre *Campylobacter pylori* e outras espécies de *Campylobacter* suficiente para excluí-lo do gênero *Campylobacter*²⁵. Em 1989, foi criado o gênero *Helicobacter* e a bactéria foi denominada *Helicobacter pylori*²⁶. Até então,

duas espécies haviam sido descritas: *Helicobacter mustelae* que coloniza o estômago do furão (*Mustela putoris*), e *Helicobacter pylori* que coloniza o estômago dos seres humanos. O estômago do furão se assemelha, anatômica e fisiologicamente, com o estômago dos seres humanos, apresentando gastrite e úlcera gástrica, sendo excelente modelo animal para se estudar *Helicobacter*^{26, 27}. Ainda não está definida a ação patogênica de outras espécies de *Helicobacter* em humanos, como o *Helicobacter heilmanii*, bactéria do gênero encontrada no homem²⁸.

O *H. pylori* é um bacilo gram-negativo espiralado, flagelado. Habitualmente não é invasivo, permanecendo na superfície da mucosa gástrica e uma pequena proporção de células bacterianas adere ao epitélio da mucosa gástrica. Sua forma espiralada e seus flagelos o tornam móvel no ambiente mucoso e sua eficaz urease o protege contra o ácido, catalisando a hidrólise de uréia para produzir tampão de amônia²⁹.

A prevalência de infecção por *H. pylori* tem uma grande variação geográfica e está relacionada intimamente com o desenvolvimento socioeconômico da população³⁰. Há outros fatores de risco para colonização, como idade, aglomeração de pessoas e más condições sanitárias³⁰. Em países desenvolvidos, como nos EUA, a prevalência da infecção geralmente aumenta progressivamente com a idade, com prevalência inferior a 20% em indivíduos menores que 25 anos, com aumento em cerca de 1% ao ano, atingindo 50% a 60% ao redor dos 70 anos de idade^{30,31}. Nesses países notaram-se maiores frequências da infecção em adultos negros que em brancos (70% e 34%, respectivamente)³². Contudo, em países em

desenvolvimento, como no Brasil, a prevalência da infecção atinge 60% a 90% da população¹¹. Nestes países a infecção incide em aproximadamente 10% das crianças por ano entre as idades de 2 a 8 anos, atingindo 60% a 90% aos 20 anos de idade, mantendo-se constante pelo resto da vida³³. Dentro de uma mesma área geográfica, a prevalência da bactéria é inversamente proporcional às condições socioeconômicas, particularmente em relação às condições sanitárias³⁴. Em estudo realizado com crianças no nordeste do Brasil, a prevalência da infecção em crianças até 14 anos de idade foi de 56%, com aumento progressivo na taxa de infecção, atingindo 35% das crianças menores que 2 anos e 75% das crianças entre 12 e 14 anos³⁵. Estudo comparando prevalências da infecção no período entre 1993 e 2002 na cidade de São Paulo mostrou redução na prevalência da infecção de 60% para 30%³⁶. Em adultos, a soroprevalência em doadores de sangue na cidade de São Paulo foi de 65%¹¹.

A soropositividade da infecção por *H. pylori* é semelhante em ambos os sexos³², e a prevalência se mantém constante no decorrer dos anos, sendo infreqüente a erradicação espontânea da bactéria³³.

A colonização do tecido gástrico pelo *H. pylori* é quase sempre acompanhada por uma resposta inflamatória na mucosa adjacente e é a principal causa de gastrite crônica ativa³⁷. A fase aguda da infecção quase não é detectada na prática clínica e nessa fase há uma resposta inflamatória com denso infiltrado de neutrófilos e um exsudato aderente à superfície epitelial, de curta duração, associado à hipocloridria³⁸. A fase aguda é seguida por uma gastrite crônica, de leve a grave intensidade, com maior

densidade de células inflamatórias no antro e persiste por anos³⁸. Embora a colonização gástrica com *H. pylori* sempre induz gastrite histológica, apenas uma minoria dos pacientes infectados apresenta sintomatologia. Alguns pacientes com gastrite crônica evoluem com atrofia da mucosa gástrica, especialmente em corpo e são mais propensos a desenvolver câncer gástrico^{39,40,41,42}. Aqueles pacientes que mantêm a forma não atrófica da gastrite crônica e com predomínio antral apresentam maior risco para desenvolver úlcera duodenal⁴³. Os diferentes padrões de gastrites associadas ao *H. pylori* podem ser determinados por fatores de virulência da bactéria, em associação com fatores do hospedeiro e ambientais^{44,45}.

O *H. pylori* tem importância etiológica nas gastrites, na doença ulcerosa péptica e no câncer gástrico^{39,46, 47}.

Estudos iniciais mostraram alta prevalência da infecção em pacientes com úlcera duodenal (80-95%), mas não específica, sendo observada em pacientes com úlcera gástrica (65-95%), dispepsia (20-60%), câncer gástrico (70-90%) e em assintomáticos (20-45%)⁴⁸.

Estudos evidenciaram que a infecção por *H. pylori* desempenha importante papel na gênese da úlcera péptica⁴⁹. Estima-se que o risco de desenvolvimento de úlcera péptica ao longo da vida em pacientes com *H. pylori* seja em torno de 10% a 20%^{39,40} e a incidência de úlcera péptica é seis a dez vezes maiores em pacientes infectados com *H. pylori* em relação aos não infectados^{50,51}. A erradicação da infecção diminui significativamente o risco de recidiva de úlcera em aproximadamente 54%⁵² e estabeleceu-se essa medida como parte do tratamento^{49,53}.

Estudo realizado em 1992 na Finlândia com 246 pacientes com gastrite não atrófica por *H. pylori*, mas sem úlcera à endoscopia, 12% desenvolveram úlcera péptica diagnosticada por endoscopia no período de 10 anos de seguimento⁵⁴. Para homens de meia idade com gastrite crônica não atrófica associada ao *H. pylori* estima-se que o risco de úlcera péptica sintomática durante a vida seja em torno de 20% a 30%⁵. Metaplasia gástrica no bulbo duodenal e gastrite ativa antral por *H. pylori* indica alto risco para úlcera duodenal⁵⁴, apresentando grande densidade da bactéria no antro associado a lesões degenerativas e regenerativas na superfície do epitélio, particularmente no antro⁵⁵. Nesses pacientes, constata-se alto débito de secreção gástrica⁵⁶.

A gastrite presente em pacientes com úlcera gástrica tende a ser diferente daqueles com úlcera duodenal, apresentando topografia mais difusa, acometendo também corpo e fundo, associados ou não a atrofia e metaplasia intestinal^{57,58,55,59}. Adicionalmente, há maior hipocloridria, com conseqüente alteração no grau e local de colonização pelo *H. pylori* em relação aos pacientes com úlcera duodenal, com menor densidade de bactéria no antro em relação ao corpo, especialmente nos casos com maior grau de atrofia da mucosa gástrica^{55,59}.

Embora o conceito etiológico da úlcera péptica tenha mudado em poucos anos, de psicológico para infeccioso, corroborado pela recidiva da úlcera nos casos de não erradicação do *H. pylori*⁶⁰, a correlação entre fatores psicossociais e úlcera não foi ainda invalidada pela descoberta do *H. pylori*. Fatores psicossociais parecem ser importantes nas úlceras

complicadas ou idiopáticas, mas é provável que também colaborem no desenvolvimento de doença associada ao *H. pylori*⁶¹.

Mais recentemente observa-se tendência a diminuição da prevalência da úlcera péptica que estaria associada à redução da prevalência de infecção por *H. pylori*^{14,62}, observando-se, assim, aumento na incidência de úlcera péptica idiopática⁶³.

Em pacientes com gastrite, o gênero masculino foi considerado fator de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica⁶⁴. Estudo epidemiológico realizado na China de 1997 a 2002 mostrou prevalência da úlcera péptica significativamente maior nos homens em relação às mulheres numa proporção de 3,59 para 1⁶⁴. A faixa etária mais freqüente foi de 20 a 50 anos. O aumento da úlcera péptica observada nas mulheres na China foi associado com maior participação destas na vida social.

O gênero feminino representado por ratas com gastrite mostrou maior cicatrização de úlcera induzida experimentalmente que os ratos com gastrite. As fêmeas com gastrite apresentaram menor apoptose e maior proliferação celular que os ratos. A produção de PGE₂ e de muco também foi maior na mucosa das ratas, facilitando a cicatrização da úlcera induzida⁶⁵.

Embora a prevalência de úlcera péptica seja mais alta no gênero masculino^{16,17}; na casuística de estudo realizado no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em 150 pacientes com úlcera péptica, a prevalência foi maior no gênero feminino em relação ao masculino na proporção de 1,6 para 1¹⁸.

Estudos transversais não mostravam associação entre infecção por *H. pylori* e doença do refluxo gastroesofágico, ou seja, havia frequências e gravidades semelhantes da doença do refluxo gastroesofágico em pacientes com ou sem infecção por *H. pylori*⁶⁶.

Uma possível associação entre a infecção por *H. pylori* e doença do refluxo gastroesofágico foi sugerida em alguns estudos, porém contestada em outros e essa associação ainda permanece não definida. Uma meta-análise de 14 estudos caso-controle e 10 estudos clínicos demonstraram que a ausência de *H. pylori* estava associada a maior risco de doença de refluxo gastroesofágico⁶⁷. A associação entre refluxo gastroesofágico e erradicação da infecção por *H. pylori* também foi observada em estudos clínicos⁶⁷.

Em relação ao câncer gástrico e infecção por *H. pylori*, várias evidências apontaram para possível papel da bactéria na patogênese do adenocarcinoma gástrico e em 1994 a bactéria foi classificada como carcinógeno do tipo 1 para câncer gástrico pela *International Agency for Research on Cancer*⁶⁸. Indivíduos com gastrite crônica atrófica são mais propensos a desenvolver câncer gástrico^{39,40,41,42}. Estima-se que o risco de desenvolvimento de câncer gástrico em paciente infectado por *H. pylori* seja em torno de 1% a 2%^{39,40}. Estudos retrospectivos tipo caso-controle sugerem que gastrite atrófica do antro e corpo é fator de risco independente para câncer gástrico e o risco aumenta exponencialmente com o aumento do grau de atrofia⁶⁹. Entre pacientes com pangastrite atrófica intensa, o risco de câncer estimado atinge até 90 vezes em relação a pacientes sem alterações

gástricas⁶⁹. Há dois tipos principais de câncer gástrico associado ao *H. pylori*, o adenocarcinoma e linfoma MALT gástricos. A maioria dos pacientes com linfoma MALT gástrico tem infecção por *H. pylori*, porém menos que 1% dos pacientes infectados desenvolvem a afecção⁷⁰.

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* pode ser feito através de testes não invasivos e invasivos^{71,72}.

Dos métodos invasivos, o teste de urease do fragmento de biópsia é o mais simples, com boa acurácia, barato e com valores de sensibilidade e especificidade semelhantes em comparação com histologia, cultura e PCR, exceto pela cultura que é 100 % específico⁷¹. A sensibilidade é afetada pelo número de bactérias presentes no fragmento de biópsia. Estima-se que 10⁴ organismos são necessários para resultado positivo. As hemorragias digestivas, hipocloridrias, uso prévio de antibióticos e de inibidores de secreção gástrica ácida são fatores que reduzem a sensibilidade para detecção da bactéria pelo método⁷³.

O teste de urease realizado com apenas um fragmento de mucosa antral em pacientes sem qualquer tratamento medicamentoso, apresenta sensibilidade de 90% a 95% e especificidade de 98%⁷⁴. Estudos comparando a sensibilidade desse método entre grupos de pacientes recebendo diferentes tipos de medicações inibidoras de secreção gástrica mostraram que um fragmento de biópsia antral apresenta sensibilidade de 97% em pacientes sem tratamento, 76% em pacientes com uso de bloqueadores de receptores H2, e 41% em pacientes em uso de inibidores de bomba de prótons⁷⁵.

Estudos direcionados para avaliar a distribuição topográfica e densidade de *H. pylori* associado à gastrite demonstraram que fragmentos de biópsias da pequena curvatura do antro proximal e da grande curvatura de corpo distal apresentam maior densidade da bactéria⁷⁶. Outro estudo para identificação do melhor sítio de coleta de fragmento de biópsia para teste de urease demonstrou que na incisura angular há maior sensibilidade na detecção de *H. pylori* quando comparada com região pré-pilórica e de corpo⁷⁷.

O exame histológico das amostras de fragmentos de biópsia gástrica fornece outras informações além da comprovação de infecção, incluindo grau e padrão de inflamação, atrofia, metaplasia intestinal e displasia do epitélio gástrico. Esse exame apresenta sensibilidade e especificidade para diagnóstico da infecção por *H. pylori* em torno de 98% quando dois fragmentos de biópsia são avaliados⁷⁴. Como no teste de urease, a sensibilidade para detecção da infecção por *H. pylori* reduz com o uso de drogas inibidoras da secreção gástrica, principalmente quando o sítio das biópsias são da região antral. A avaliação de um fragmento de biópsia antral apresentou sensibilidade de 91% em pacientes sem tratamento ou que recebiam bloqueadores H2, e de 75% nos pacientes recebendo tratamento com inibidores de bomba protônica⁷⁵. No entanto, a histologia realizada no corpo gástrico apresentava sensibilidade semelhante nos grupos de pacientes sem tratamento ou em uso de antissecretores⁷⁵.

A cultura para *H. pylori* do fragmento de biópsia gástrica é dispendiosa, demorada, e recomendada, principalmente, nos casos em que

a sensibilidade aos antimicrobianos deve ser determinada⁷⁸. A sensibilidade varia em torno de 90-95% e especificidade de 100%⁷⁴.

Dos principais métodos diagnósticos não invasivos, os sorológicos são os mais simples, envolvendo a determinação dos níveis séricos de IgG específica⁷². Apresenta sensibilidade de aproximadamente 95% e especificidade de 85% a 95%⁷⁴.

Outro método relevante é o teste respiratório, em que o paciente ingere uma solução contendo uréia marcada com ¹³C ou ¹⁴C. Na presença de urease bacteriana a uréia é hidrolisada e o dióxido de carbono (com ¹³C ou ¹⁴C) liberado da uréia é detectado nas amostras expiratórias. Os testes respiratórios são altamente sensíveis (95%) e específicos (98%) para diagnóstico da infecção por *H. pylori*. Assim como nos métodos invasivos, as drogas antisecretoras devem ser suspensas pelo menos uma semana antes da realização do exame para evitar falso negativo⁷⁹.

Testes moleculares envolvendo técnicas de PCR (reação de polimerização em cadeia) podem ser utilizados para detecção de *H. pylori*. Apresentam alta sensibilidade e especificidade (95% e 100%), podendo ser realizados a partir de fragmentos de biópsias gástricas, saliva e fezes⁷². Diferentes marcadores têm sido utilizados na identificação da bactéria, tais como RNA ribossomal (rRNA) 16S, e genes da urease A, B e C, *fla-A*, *cagA*, *vacA* e *hsp*⁷². A metodologia tem alto custo em relação aos outros métodos de urease e histologia, além de necessitar de condições laboratoriais específicas e risco de falso positivo por contaminação, devido sua alta

sensibilidade^{72,80}. Outros métodos incluindo pesquisa de antígenos fecais foram introduzidos, porém, ainda de pouco uso na prática clínica⁷².

3 Casuística e Métodos

3.1 CASUÍSTICA

3.1.1 Grupo de estudo

Foi realizado estudo retrospectivo a partir de listas de trabalho de testes de urease para diagnóstico da infecção gástrica por *H. pylori* do Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo. Os achados endoscópicos dos pacientes foram pesquisados no arquivo eletrônico da intranet do sistema de banco de dados do Hospital das Clínicas de exames realizados no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período entre novembro de 2004 e junho de 2005 (www.endoscopia.phcnet.usp.br).

Foram incluídos no estudo os pacientes que realizaram exame endoscópico no período entre novembro de 2004 e junho de 2005. Foram excluídos exames repetidos de um mesmo paciente, considerando para análise o primeiro exame. Alterações da mucosa esofágica como edema e espessamento, mas sem erosões, não foram consideradas como esofagite, pois há questionamentos na literatura que não mostram correlação clínico-endoscópica.

Foram analisados dados de 1478 pacientes, e as informações dos achados endoscópicos foram correlacionadas com resultado de teste de urease, faixa etária e gênero.

3.1.2 Grupo controle

Os pacientes com exame endoscópico normal foram considerados como grupo controle para análise estatística dos fatores de risco, perfazendo um total de 272 indivíduos.

3.1.3 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da CAPPesq, sendo aprovado o projeto de pesquisa sob o número 132/06. Por se tratar de estudo retrospectivo, foi dispensado o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA

Os exames endoscópicos foram realizados no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Após jejum de pelo menos 8 horas, os pacientes receberam solução de dimeticona na dose de 40 gotas diluído em 10 ml de água, 10 minutos antes do exame endoscópico. Foi feita anestesia tópica da faringe com cloridrato de lidocaína spray a 10%, na dose máxima de 100 mg.

A sedação utilizada foi solução de midazolan e fentanil por via endovenosa, administrados separadamente e de forma progressiva até atingir nível adequado de relaxamento e sedação.

Os pacientes foram posicionados em decúbito lateral esquerdo e o aparelho foi introduzido sob visão direta analisando-se esôfago, estômago e duodeno até a segunda porção, com avaliação da forma, distensibilidade, e aspecto da mucosa, e posterior descrição dos achados endoscópicos.

A detecção de *H. pylori* pelo teste de urease foi realizada a partir de dois fragmentos de biópsias gástricas, obtidos da região de antro e corpo, segundo técnica previamente descrita¹⁸. Os fragmentos foram imersos em meio contendo uréia e indicador de pH, descrito como teste de urease.

As lesões esofágicas de esofagite erosiva de refluxo gastroesofágico foram descritas conforme a classificação de Los Angeles, nos graus A, B, C e D⁸¹.

As gastrites endoscópicas foram classificadas de acordo com a classificação de Sydney modificada⁸².

As úlceras pépticas gástricas e duodenais foram classificadas quanto ao grau de atividade conforme classificação de Sakita, em estágios A, H e S⁸³.

Quadro 1- Classificação endoscópica de esofagite - Classificação de Los Angeles (1996)

o GRAU A uma (ou mais) solução de continuidade da mucosa confinada às pregas mucosas, não maiores que 5 mm cada;
o GRAU B pelo menos uma solução de continuidade da mucosa com mais de 5 mm de comprimento, confinada às pregas mucosas e não contíguas entre o topo de duas pregas;
o GRAU C pelo menos uma solução de continuidade da mucosa contígua entre o topo de duas (ou mais) pregas mucosas, mas não circunferencial (ocupa menos que 75% da circunferência do esôfago);
o GRAU D uma ou mais solução de continuidade da mucosa circunferencial (ocupa no mínimo 75% da circunferência do esôfago).

Observação: As complicações (estenose, Barrett) são apresentadas à parte e podem ou não ser acompanhadas pelos vários graus de esofagite.

Quadro 2 - Classificação endoscópica de gastrites - Sistema Sidney

TOPOGRAFIA	CATEGORIA	GRAU DE INTENSIDADE
Pangastrite	Enantematosa	Leve
Gastrite do antro	Erosiva plana	Moderada
Gastrite do corpo	Erosiva elevada	Intensa
	Atrófica	
	Hemorrágica	
	Refluxo	
	Pregas mucosas hiperplásicas	

Quadro 3 - Classificação endoscópica de úlcera péptica - Classificação de Sakita

O ciclo evolutivo da úlcera péptica segundo a Classificação de SAKITA é dividido em três estágios: A (de "active"), H (de "healing") e S (de "scar").

O aspecto característico do **estágio A** é o depósito de fibrina, sendo em A1 a margem edemaciada e em A2 desaparece o edema marginal e forma-se um anel eritematoso. A fibrina é esbranquiçada e espessa.

No **estágio H** a base já está diminuída, com o depósito central delgado. De H1 para H2 a base diminui e o depósito de fibrina torna-se uma fina película. Na etapa H1 a convergência de pregas é acentuada.

No **estágio S** já não se vê depósito de fibrina. Em S1 ainda se observa o aspecto avermelhado da cicatriz, que desaparece completamente em S2.

3.3 TESTE DE UREASE

O teste de urease se baseia na hidrólise da uréia pela urease bacteriana, resultando em amônia e bicarbonato, alcalinizando o meio. O vermelho fenol é utilizado como indicador de pH que no meio ácido apresenta coloração amarela e no meio alcalino, vermelho-magenta.

O reagente para o teste de urease é preparado no Laboratório de Provas Funcionais do Aparelho Digestivo do HC-FMUSP segundo técnica *in house* previamente descrita¹⁸.

O reagente da urease é preparado para volume final de 100 ml, contendo extrato de levedura 0,010g, KH_2PO_4 0,0091g, Na_2HPO_4 0,0095g, uréia 2g e vermelho fenol 0,5% 15 gotas. O pH da solução é ajustado para 6,9 com hidróxido de sódio 0,1N ou ácido clorídrico 0,1M; a solução é

esterilizada por filtração em membrana de acetato de celulose com poros de 0,22 μm . É realizada validação com amostras positivas antes da esterilização da solução por filtração em sistema Millipore.

Alíquotas de 0,5 ml em tubos secos estéreis são armazenadas no freezer -20°C até o uso.

Os fragmentos de mucosa gástrica foram mergulhados na solução do teste de urease e a leitura realizada em até 24 horas.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As associações de idade, gênero, infecção por *H. pylori* e achados endoscópicos entre os pacientes com afecções endoscópicas e grupo controle foram determinadas pelos testes t de Student, qui-quadrado e teste exato de Fisher, utilizando software SPSS versão 15.0 for Windows (Chicago, Illinois, E.U.A.). Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. As variáveis independentes foram avaliadas por análise multivariada.

4 Resultados

Foram analisados 1.478 pacientes, incluindo 272 com exame endoscópico normal (grupo controle) (18,4%) e 1.206 pacientes com afecções esofagogastroduodenais (81,6%). Quanto ao gênero, 613 pacientes (41,5%) foram do sexo masculino e 865 do sexo feminino (58,5%).

A prevalência da infecção por *H. pylori* foi de 53% (n=786) e aumentou com a faixa etária até 31 e 40 anos e diminuiu nas faixas etárias maiores que 40 anos (figura 1).

Figura 1 - Prevalência da infecção de *H. pylori* estratificação em faixa etária

A média de idade dos pacientes foi de $51,14 \pm 16,46$ anos, sendo maior no gênero masculino em relação ao feminino ($52,86 \pm 16,59$ e $49,92 \pm 16,27$ anos, respectivamente) ($p=0,001$). O grupo de pacientes com exame endoscópico normal (grupo controle) apresentava média de idade menor ($38,47 \pm 15,22$ anos) em relação aos demais pacientes, e o grupo de pacientes com úlcera gástrica ($58,60 \pm 14,39$ anos) apresentaram a maior média (tabela 1). No grupo de pacientes com gastrites, o subgrupo com gastrite atrófica apresentou maior média de idade ($66,33 \pm 12,16$ anos) e o subgrupo com gastrite nodular apresentou menor média de idade ($38,60 \pm 16,23$ anos) (tabela 5).

Tabela 1 - Média de idade por grupo de afecções diagnosticadas por endoscopia

Grupo por afecções	Média de idade (anos) $\pm$ DP
Gastrite (n=810)	$54,30 \pm 15,46^*$
Úlcera duodenal (n=391)	$54,86 \pm 14,53^*$
Duodenite (n=287)	$54,23 \pm 15,42^*$
Normal (controle) (n=272)	$38,47 \pm 15,22$
Esofagite (n=217)	$52,9 \pm 15,05^*$
Úlcera gástrica (n=151)	$58,60 \pm 14,39^*$
Pólipo gástrico (n=41)	$57,90 \pm 14,09^*$

* $p < 0,05$ comparado ao controle

Os achados mais frequentes foram gastrites, úlceras pépticas duodenais e gástricas, duodenites e esofagites. Exame endoscópico normal foi observado em 272 pacientes (18,4%), nos quais a média de idade foi de $38,47 \pm 15,22$, com predomínio do gênero feminino (n=223; 82%), e prevalência de *H. pylori* em 143 casos (53%) (tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição por diagnóstico endoscópico, gênero e infecção por *Helicobacter pylori* em 1478 pacientes

Achados endoscópicos	n (%)	Gênero		<i>H. pylori</i>	
		F(%)	M(%)	Pos(%)	Neg(%)
Gastrite	810(54,8)	445(55)	365(45)	428(53)	382(47)
Úlcera duodenal	391(26,5)	186(48)	205(52)	252(64)	139(36)
Duodenite	287(19,4)	137(48)	150(52)	142(49,5)	145(50,5)
Normal (controle)	272 (18,4)	223(82)	49(18)	143(53)	129(47)
Esofagite	217(14,7)	100(46)	117(54)	104(48)	113(52)
Úlcera Gástrica	151(10,2)	68(45)	83(55)	97(64)	54(36)
Pólipo Gastrico	41(2,8)	22(54)	19(46)	13(32)	28(68)

Esofagite foi observada em 217 pacientes (14,7%), sendo mais frequente no grupo do sexo masculino (n=117) em relação ao grupo do sexo feminino (n=100) ($p < 0,001$) (tabela 3). Houve predomínio de formas leves de esofagite (grau A) em 63,1% dos casos, apresentando 23,5% formas moderadas (grau B), e 13,3% formas intensas (graus C e D) (tabela 3). Pacientes do sexo masculino apresentaram graus mais avançados de

esofagite em relação ao sexo feminino ($p < 0,001$) (tabela 3). Hérnia hiatal foi observada em 50 pacientes com esofagite (23%). A faixa etária de pacientes com esofagite foi maior quando comparada ao grupo controle ($52,9 \pm 15,05$ anos e $38,47 \pm 15,22$ anos, respectivamente; $p < 0,001$) (tabela 3). Não houve diferença estatisticamente significativa entre infecção por *H. pylori* nos pacientes com esofagite e controle ($p = 0,307$) (tabela 3).

Epitelização colunar de esôfago distal foi observada em 26 casos (1,8%), com maior frequência no sexo masculino ($n = 15$; 58%) ($p < 0,001$) e com idade mais avançada ($57,92 \pm 15,31$ anos) em relação ao grupo controle ($38,47 \pm 15,22$ anos) ($p < 0,001$), mas sem diferença na proporção de infecção por *H. pylori* (42,3%) ($p = 0,317$).

Tabela 3 - Distribuição de pacientes controle e com esofagite, de acordo com gênero, infecção por *H. pylori* (urease) e idade média

Graus		Gênero		Urease		Média de idade (anos) $\pm$ DP
Grupos	n (%)	F (%)	M (%)	Neg	Pos	
Controle	272	223* (82)	49* (18)	129# (47)	143# (53)	$38,4 \pm 15,22^s$
Esofagites	217	100* (46)	117* (54)	113# (52)	104# (48)	$52,9 \pm 15,05^s$
EE-A	137 (63,1)	77 (56)	60 (44)	80 (58)	57 (42)	$52,2 \pm 14,91$
EE-B	51 (23,5)	16 (31)	35 (69)	18 (35)	33 (65)	$54 \pm 15,47$
EE-C	17 (7,8)	2 (12)	15 (88)	6 (35)	11 (65)	$53,5 \pm 16,66$
EE-D	12 (5,5)	5 (42)	7 (58)	9 (75)	3 (25)	$55 \pm 13,75$
		* $p < 0,001$		# $p = 0,307$		$^s p < 0,001$

Gastrite endoscópica foi observada em 810 casos (54,8%), com idade significativamente maior em relação ao controle ($54,30 \pm 15,46$ e $38,47 \pm 15,22$ anos, respectivamente) ($p < 0,001$). Houve maior proporção de pacientes do gênero masculino, com diferença estatisticamente significativa, em relação ao grupo controle ($p < 0,001$).

Pacientes com gastrite endoscópica apresentaram infecção por *H. pylori* em 53% dos casos ($n=428$), sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,939$) em relação ao grupo controle. Dentre as diversas formas de gastrites, apenas a nodular associou positivamente com infecção por *H. pylori* ($p=0,002$). Houve predomínio de formas erosivas de gastrites (70%), em contraste às formas enantematosa (28%), atrófica (4%) e nodular (3%) (tabela 5). A grande maioria dos casos de gastrites teve localização antral ($n=644$; 78,5%), seguida por pangastrite ($n=166$; 20,2%) e gastrite de corpo ($n=19$; 2,3%) (tabela 6).

Tabela 4 - Distribuição de pacientes controle e com gastrite de acordo com idade, gênero e infecção por *H. pylori*

Grupo	Total	Média de idade $\pm$ DP	Gênero		<i>H. pylori</i>	
			F	M	Neg	Pos
Controle	272	$38,4 \pm 15,22^*$	223 [#]	49 [#]	129 [§]	143 [§]
Gastrite	810	$54,30 \pm 15,46^*$	445 [#]	365 [#]	382 [§]	428 [§]
		* $p < 0,001$	# $p < 0,001$		§ $p = 0,939$	

Tabela 5 - Distribuição de pacientes com as diversas formas de gastrites endoscópicas conforme média de idade e infecção por *H. pylori*

Tipos de Gastrites	n (%)	Média de idade	<i>H. pylori</i>	
			Neg (%)	Pos (%)
Erosiva	575 (71)	54,47 ± 14,67	274 (48)	301 (52)
Enantematosa	229 (28)	55,49 ± 16,29	118 (52)	111 (48)
Atrófica	30 (4)	66,33 ± 12,16	10 (33)*	20 (67)*
Nodular	25 (3)	38,60 ± 16,23	4 (16)*	21 (84)*

* p=0,142 (formas nodular versus atrófica)

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes quanto aos locais e tipos de gastrites e infecção por *H. pylori*

Tipos de gastrites	n (%)	<i>H. pylori</i> (urease)	
		Neg (%)	Pos (%)
Gastrite antral	644 (78,5)	297 (46)	347 (54)
Erosiva	500 (61)	230 (46)	270 (54)
Enantematosa	126 (15,3)	66 (52)	60 (48)
Nodular	18 (2,2)	1 (6)	17 (94)
Gastrite de corpo	19 (2,3)	9 (47)	10 (53)
Erosiva	7 (0,8)	5 (72)	2 (28)
Enantematosa	8 (0,9)	2 (25)	6 (75)
Nodular	4 (0,5)	2 (50)	2 (50)
Pangastrite	166 (20,2)	90 (54)	76 (46)
Erosiva	68 (8,3)	39 (57)	29 (43)
Enantematosa	95 (11,5)	50 (53)	45 (47)
Nodular	3 (0,4)	1 (33)	2 (67)
Gastrite atrófica	30 (3,6)	10 (33)	20 (67)
Total	810 (54,8)	382 (47)	428 (53)

Gastrite endoscópica em pacientes sem úlceras pépticas (gástrica e/ou bulbar) foi observada em 541 pacientes (36%). Nesse grupo de pacientes, a distribuição por tipos de gastrites foi semelhante àquele observado nos pacientes com úlceras, com formas erosivas em 400 casos (74%), enantematosa em 139 (26%), nodular em 21 (3,9%) e atrófica em 18 casos (3,3%). Houve diferença estatisticamente significativa entre pacientes com gastrite e controle em relação ao sexo ($p < 0,001$) e idade ($p < 0,001$), mas não relacionado à infecção por *H. pylori* ($p = 0,224$).

Observou-se diagnóstico de úlceras pépticas em um terço dos casos (494; 33,4%), com 103 casos (7%) de úlceras gástricas, 343 casos (23,2%) de úlceras duodenais e 48 casos (3,2%) com úlceras gástricas e duodenais concomitantes (tabela 8). A faixa etária foi significativamente maior nos pacientes com úlceras pépticas em relação ao controle ($55,87 \pm 14,80$ e $38,4 \pm 15,22$; $p < 0,001$) e também significativamente maior nos pacientes com úlceras gástricas em relação aos pacientes com úlceras duodenais ($59,68 \pm 15,29$ e $54,83 \pm 14,79$; $p = 0,004$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre faixa etária de úlceras gástricas ou duodenais isoladas comparadas com gástricas e duodenais associadas (tabela 8). Quando comparadas ao controle, as úlceras pépticas estavam associadas, de forma estatisticamente significativa, ao gênero masculino ($p < 0,001$) e à infecção por *H. pylori* ($p = 0,005$) (tabela 7). Quando comparados os tipos de úlceras pépticas entre si, não houve diferença estatisticamente significativa para gênero e infecção por *H. pylori* nas úlceras gástricas e duodenais ($p = 0,910$ e $p = 0,176$, respectivamente) (tabela 7).

Tabela 7 - Distribuição dos pacientes com úlceras pépticas gástricas e duodenais

Grupo	Média de idade ± DP	Gênero		<i>H. pylori</i>	
		F (%)	M (%)	Neg(%)	Pos(%)
Controle (n=272)	38,4 ± 15,22*	223(82)#	49(18)#	129(47)\$	143(53)\$
Úlcera gástrica	58,60±14,39*	69(46)#	82(54)#	57(38)\$	94(62)\$
Úlcera duodenal	54,86±14,53*	186(47,6)#	205(52,4)#	139(35,5)\$	252(64,5)
Úlceras pépticas (n=494)	55,87 ± 14,80*	233(47)	261(53)	183(37)	311(63)
Gástrica (n=103)	59,68 ± 15,29	47(46)	56(54)	44 (43)	59(57)
Duodenal (n=343)	54,83 ± 14,79	164(48)	179(52)	126(37)	217(63)
Gástrica+ duodenal (n=48)	55,15 ± 12,53	22(46)	26(54)	13(27)	35(73)
*p<0,05		#p<0,05		\$p<0,05	

Úlceras gástricas foram observadas em 151 casos (10,2%), com média de idade maior em relação ao grupo controle (58,60±14,39 e 38,47±15,22 anos, respectivamente) (p<0,001) (tabela 7). O gênero masculino apresentou, de forma estatisticamente significante, maior prevalência de úlcera gástrica (n=82, 54%; p<0,001) (tabela 7). A infecção por *H. pylori* também associou positivamente com a presença de úlcera gástrica (n=94, 62%; p=0,02) (tabela 7). Quanto aos estágios pela

classificação de Sakita, observou-se 35 (23%) pacientes no estágio A, 35 (23%) no estágio H e 81 (54%) no estágio S.

Úlceras duodenais foram observadas em 391 casos (26,5%), e os pacientes apresentavam média de idade significativamente maior em relação ao grupo controle ($54,86 \pm 14,53$ e $38,47 \pm 15,22$ anos, respectivamente) ($p < 0,001$) (tabela 7). Outros fatores associados foram o sexo masculino e a infecção por *H. pylori* ($p < 0,001$ e $p = 0,02$, respectivamente) (tabela 7, respectivamente). Quanto aos estágios pela classificação de Sakita, observou-se 49 (13%) pacientes no estágio A, 46 (12%) no estágio H e 296 (54%) no estágio S. O teste de urease foi negativo em 15 casos (31%) no estágio A, 09 casos (20%) no estágio H e 115 casos (39%) no estágio S.

Ao analisar a associação entre úlceras pépticas gástricas ou duodenais a outros achados endoscópicos (tabela 8), observou-se que a proporção de gastrite antral e de corpo nos dois tipos de úlceras foram semelhantes. A gastrite atrófica, ao contrário do esperado, foi mais freqüente em pacientes com úlcera duodenal (2,8%) em relação à úlcera gástrica (0,7%). A média de idade foi estatisticamente superior nos pacientes com úlcera gástrica ($p = 0,004$).

Tabela 8 - Distribuição dos achados endoscópicos em pacientes associados a úlceras gástricas e duodenais

	Úlcera gástrica <i>n</i> (%)	Úlcera duodenal <i>n</i> (%)
Achados endoscópicos		
Gastrite (<i>n</i> =810)	73 (48,3)	221 (56,5)
Gastrite antral (<i>n</i> =644)	59 (39,1)	173 (44,2)
Enantematosa (<i>n</i> = 126)	15 (9,9)	51 (13,0)
Erosiva (<i>n</i> =500)	44 (29,1)	122 (31,2)
Nodular (<i>n</i> =18)	0 (0,0)	4 (1,0)
Gastrite de corpo (<i>n</i> =18)	2 (1,3)	7 (1,8)
Enantematosa (<i>n</i> = 8)	1 (0,7)	5 (1,3)
Erosiva (<i>n</i> =7)	1 (0,7)	2 (0,5)
Nodular (<i>n</i> =4)	0	0
Pangastrite (<i>n</i> =166)	9 (6,0)	33 (8,4)
Enantematosa (<i>n</i> =95)	4 (2,6)	19 (4,9)
Erosiva (<i>n</i> =68)	5 (3,3)	14 (3,6)
Nodular (<i>n</i> =3)	0	0
Gastrite atrófica (<i>n</i> =30)	1 (0,7)*	11 (2,8)*
Esofagite (<i>n</i> =217)	14 (9,3)*	67 (17,1)*
Duodenite (<i>n</i> =347)	27 (17,9)	60 (15,3)
Enantematosa (<i>n</i> =45)	3 (2,0)	10 (2,6)
Erosiva (<i>n</i> =302)	24 (15,9)	50 (12,8)
Fatores de risco		
Gênero		
Masculino (<i>n</i> =613)	82 (54,3)	205 (52,4)
Feminino (<i>n</i> =865)	69 (45,7)	186 (47,6)
Média de idade	58,60±14,39*	54,86±14,53*
Idade		
≥45 (<i>n</i> =988)	127 (84,1)	298 (76,2)
<45 (<i>n</i> =490)	24 (15,9)	93 (23,8)
<i>H. pylori</i>		
Positivo (<i>n</i> =786)	94 (62,3)	252 (64,5)
Negativo (<i>n</i> =692)	57 (37,7)	139 (35,5)

**p*<0,05

O diagnóstico de bulboduodenite foi observado em 287 casos (19,4%). Em relação ao grupo controle, observou idade mais avançada ($54,23 \pm 15,42$ e $38,47 \pm 15,22$ anos) ($p < 0,001$) e maior proporção no gênero masculino ($n=150$; 52,3%) ($p < 0,001$) (tabela 9). A infecção por *H. pylori* foi constatada em 142 casos (49,5%) e não se associou à presença de bulboduodenite ($p=0,464$) (tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição de pacientes controle e com duodenites de acordo com idade, gênero e infecção por *H. pylori*

Duodenite (n=287)	Média de idade $\pm$ DP	Gênero		<i>H. pylori</i>	
		F(%)	M(%)	Neg(%)	Pos(%)
Controle (n=272)	$38,4 \pm 15,22^*$	223(82) [#]	49(18) [#]	129(47) [§]	143(53) [§]
Duodenite (n=287)	$54,23 \pm 15,42^*$	137(48) [#]	150(52) [#]	145(50,5) [§]	142(49,5) [§]
* $p < 0,001$		# $p < 0,001$		§ $p=0,464$	

Pólipos gástricos foram evidenciados em apenas 41 casos (2,7%), cuja presença estava associada à maior idade ($57,90 \pm 14,09$ anos; $p < 0,001$), ao sexo masculino ($p=0,006$), e inversamente relacionado à presença de *H. pylori* ($p=0,005$). A maioria dos pólipos foi de natureza hiperplásica pelo estudo anátomo-patológico.

Os fatores de risco que apresentaram diferença significativa foram analisados por regressão logística para esofagites, gastrites, úlceras gástricas, úlceras duodenais, duodenites, gastrite atrófica e pólipos gástricos, em relação ao grupo controle (tabela 10). Infecção por *H. pylori* associou com maior risco para úlceras pépticas gástricas e duodenais (1,9 e

1,6 vezes, respectivamente) e com menor risco para pólipos gástricos. Sexo masculino e idade mais avançada associaram a maior risco para todas as condições acima (tabela 10).

Tabela 10 - Fatores de risco independentes para afecções clínicas diagnosticadas por endoscopia

Afecções clínicas	Fatores	<i>p</i>	Odds Ratio	I.C. 95%
Esofagite	Gênero	0,0001	4,699	3,068-7,198
	Idade	0,0001	1,067	1,053-1,082
Gastrite	Gênero	0,0001	3,876	2,678-5,609
	Idade	0,0001	1,883	1,696-2,091
Úlcera gástrica	Gênero	0,0001	6,022	3,446-10,470
	<i>H. pylori</i>	0,02	1,964	1,150-3,353
	Idade	0,0001	1,086	1,067-1,106
Pólipo gástrico	Gênero	0,0063	3,036	1,368-6,735
	<i>H. pylori</i>	0,0049	0,305	0,134-0,697
	Idade	0,0001	1,080	1,053-1,108
Gastrite atrófica	Gênero	0,0003	6,212	2,288-16,865
	Idade	0,0001	1,118	1,078-1,160
Duodenite	Gênero	0,0001	5,401	3,541-8,240
	Idade	0,0001	1,070	1,056-1,084
Úlcera duodenal	Gênero	0,0001	5,557	3,635-8,496
	<i>H. pylori</i>	0,0122	1,639	1,113-2,411
	Idade	0,0001	1,078	1,063-1,093

I.C. intervalo de confiança

5 Discussão

O exame endoscópico tornou-se método diagnóstico amplamente utilizado para pesquisa de afecções esofagogastroduodenais, sendo prático e minimamente invasivo. Possibilita a detecção de afecções causadoras de várias sintomatologias, rastreamento de neoplasias em pacientes assintomáticos com alto risco. Houve avanço de formas terapêuticas endoscópicas que incluem coleta de material para estudo anátomopatológico, ressecção de lesões neoplásicas precoces, tratamento paliativo ou coadjuvante de neoplasias avançadas, dilatação endoscópica de estenoses do trato gastrintestinal, hemostasia de lesões hemorrágicas, tratamento de varizes esôfago-gástricas, passagem de próteses, dentre outras⁸⁴.

Baseado no banco de dados de exames endoscópicos do Serviço de Endoscopia Gastrintestinal do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram avaliados achados endoscópicos de 1478 pacientes, compreendendo casos da rotina do serviço de endoscopia. Apesar da falta de dados clínicos e de seguimento dos pacientes sobre o número de casos de seguimento endoscópico, uso de inibidores de secreção gástrica, ou erradicação prévia de *H. pylori*, este estudo permite identificar fatores de risco relacionados às afecções esofagogastroduodenais.

A faixa etária foi um importante fator de risco para todas as afecções analisadas, incluindo esofagites, gastrites, úlceras pépticas, duodenites e pólipos gástricos. Dos casos de gastrites, pacientes com a forma atrófica apresentaram média de idade maior e nos casos de úlceras pépticas, as úlceras gástricas apresentaram idade maior que as duodenais. Na literatura há vários estudos comprovando a idade como fator de risco para úlceras pépticas, em especial a úlcera gástrica^{85,86,87,88}. Watanabe e cols. demonstraram que idade superior a 40 anos aumentada o risco de úlcera gástrica em 2,3 vezes⁸⁹.

Estudo comparando quantidade de secreção ácida no estômago demonstrou níveis secretórios maiores em pacientes com maior média de idade (57 e 33 anos, respectivamente)⁹⁰. A maioria das afecções está relacionada à maior produção de ácido no estômago, e todas elas associadas à maior idade. A atrofia da mucosa gástrica associada à gastrite de corpo é o principal fator associado à diminuição da produção de ácido, porém tais processos são mais freqüentes na população oriental⁹¹. A prevalência de esofagite erosiva em 14,7% foi semelhante à de estudo de Hospital secundário em São Paulo, onde foi observada esofagite erosiva em 13% dos casos⁹². Estudo no Japão com 8031 pacientes de check-up demonstrou esofagite erosiva em 14,9%⁹³. Na Turquia, em hospital terciário, foi relatada prevalência de esofagite erosiva em 12,8% de 18.766 exames endoscópicos⁹⁴. Vários estudos sugerem que a prevalência de esofagite nos países desenvolvidos é maior, e com maior número de complicações, como esôfago de Barrett^{95,96}. O gênero masculino apresentou maior freqüência de esofagite (54%) ($p < 0,001$) e

maior proporção de formas avançadas. As formas leves de esofagite foram predominantes no gênero feminino (56%), enquanto as formas moderadas e intensas foram mais freqüentes no gênero masculino (71%).

A concomitância de esofagites erosivas com outras afecções gastroduodenais em 85% dos casos, incluindo gastrites (n=142, 65%), úlceras pépticas duodenais (n=67; 31%) e duodenites (n=82; 38%) sugere que os processos etiopatogênicos estão relacionados ao excesso de secreção ácida gástrica, associados às falhas nos mecanismos fisiológicos anti-refluxo, incluindo alterações de pressão no esfíncter inferior do esôfago, hérnia hiatal e alterações no processo de clareamento de ácido no esôfago. A associação entre esofagite e gastrite predominantemente antral, duodenites e úlceras pépticas duodenais está relatada na literatura em vários estudos^{92,97}.

A prevalência de *H. pylori* nos pacientes com esofagite (n=104; 48%) não foi estatisticamente diferente em relação ao grupo controle (n=143; 53%). Na literatura, a influência do *H. pylori* na DRGE ainda não está bem estabelecida. Há estudos que sugerem menor freqüência do DRGE em portadores do *H. pylori*, assim como estudos que indicam aumento na incidência de DRGE após o tratamento e erradicação da bactéria^{98,99,100,101}.

Estudos transversais demonstraram que esofagite ocorre independentemente da infecção por *H. pylori*, com freqüência e gravidade semelhantes em pacientes com e sem infecção^{66,92}. Estudo de revisão que incluía 26 estudos (2112 pacientes) avaliou a prevalência de infecção por *H.*

pylori em pacientes com esofagite, e observou a concomitância das afecções em 40% dos casos. Observou-se, também, aumento da prevalência de esofagite com idade, mas não com infecção por *H. pylori* e gravidade de esofagite ou entre os gêneros¹⁰².

Estudo prévio de fatores preditores para esofagite, realizado em hospital secundário de São Paulo, demonstrou associação entre esofagite e sexo masculino, gastrites, duodenites e úlceras pépticas (gástricas e duodenais), porém não houve associação entre infecção por *H. pylori* e esofagite⁹². Baseado nos estudos epidemiológicos, o II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* não indica ou contra-indica erradicar a infecção por *H. pylori* em portadores de DRGE¹⁰³.

O número de complicações decorrentes de esofagite na população estudada foi pequeno, a principal complicação foi o Esôfago de Barrett, observado em apenas 26 casos (1,8%), prevalência inferior à frequência relatada em outros estudos, nos quais as estimativas de prevalências atingem 1% a 10% dos casos da população adulta^{95,96,104}. Prevalências semelhantes às encontradas em nosso estudo foram descritas na Turquia, com 1,5% de casos de esôfago de Barrett em 18.766 casos estudados⁹⁴.

As gastrites endoscópicas foram as afecções mais frequentes nesse estudo (n=810; 54%), com predomínio de formas erosivas (n=575; 70%) em relação às formas enantematosa (28%), nodular (3%) e atrófica (3,6%). A localização foi preferencialmente antral (78%), seguida por pangastrite e poucos casos de gastrite restrita ao corpo (2%).

Estudo realizado na Índia de gastrite e infecção por *H. pylori*, incluindo 11 sítios de biópsias gástricas, empregando teste de urease, citologia por esfregaço e exame histológico, demonstrou maiores prevalências de gastrite e densidade de *H. pylori* na pequena curvatura de antro proximal¹⁰⁵. Nesta topografia foi verificada sensibilidade diagnóstica de 98,98% para a infecção por *H. pylori* e o local de biópsia com menor sensibilidade foi a grande curvatura de corpo distal (50,48%)¹⁰⁵. Neste estudo oitenta por cento dos pacientes apresentavam gastrite predominantemente antral e em 82% dos casos, *H. pylori* era predominantemente observado em biópsias de antro. Há semelhança na topografia de gastrites dos pacientes encontrados em nossa casuística e desse estudo da Índia, com predomínio de gastrite endoscópica não atrófica e antral. Inflamação predominantemente antral ocasiona maior produção de ácido pelas células não inflamadas do corpo e predispõe a úlceras duodenais, enquanto gastrite predominantemente de corpo leva à hipocloridria e predispõe a úlceras gástricas e adenocarcinoma gástrico¹⁰⁶. Em estudos, comparando a topografia de gastrite na vigência de tratamento com inibidores de secreção gástrica, demonstraram maior atividade inflamatória em pacientes com gastrite predominantemente antral causada por *H. pylori*. Essa reação também foi observada nos pacientes com úlcera duodenal, mas não nos pacientes com úlcera gástrica ou gastrite predominantemente de corpo¹⁰⁷.

Apesar da infecção por *H. pylori* ser verificada em 53% dos casos com gastrites (n=434), não foi detectada diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo controle (p= 0,934), mesmo após exclusão

de casos com gastrites associadas a úlceras pépticas. Analisando individualmente as formas de gastrites, verificou-se que apenas a nodular associou positivamente com infecção por *H. pylori* ($p=0,002$). Uma possível explicação para a falta de associação entre presença de gastrite e infecção por *H. pylori* pode ser a alta prevalência da infecção nos pacientes do grupo controle (52,6%).

A prevalência de úlceras pépticas é estimada em torno de 5% a 10% da população adulta, com grandes variabilidades populacionais e de amostragem, além dos vieses de seleção^{87,50}. A alta prevalência de úlceras pépticas nesse estudo ($n=494$; 33,4%) pode ser parcialmente explicada por se tratar de exames realizados em pacientes dispépticos e em hospital terciário. Há grande diferença na prevalência da úlcera péptica de acordo com a região, com predomínio de úlcera duodenal nos países ocidentais e das úlceras gástricas nos países orientais, em especial no Japão⁸⁹. Nos casos de úlcera duodenal em atividade (estágio A) sem infecção por *H. pylori* houve número importante de comorbidades e a maioria em casos internados, 03 deles com óbito na internação, 02 com história de câncer recente e 05 com hepatopatias graves. Dos casos com úlceras cicatrizadas não se conseguiu informações quanto a erradicação da infecção por *H. pylori* previamente.

Estudos realizados no Kuwait e no sudeste da China demonstraram prevalências de úlceras pépticas em 33,3% e em 40% dos pacientes, respectivamente^{108,109}. Estudo na Turquia com maior casuística ($n=7014$)

demonstrou também alta prevalência de úlceras pépticas, com úlcera duodenal em 18,4% dos casos e úlcera gástrica em 4,6%¹¹⁰.

Em estudo no sul do Brasil observou-se decréscimo gradativo dos percentuais de prevalência da úlcera duodenal, ano após ano, iniciando-se em 1996 com 8,6% e se encerrando no final de 2005, com 3,3%¹¹¹.

A alta relação entre úlceras duodenais e gástricas de 2,5 vezes reflete o perfil dos pacientes ocidentais, nos quais essa relação pode chegar a dez vezes⁸⁸. Em estudo de 1006 pacientes no sudeste da China com exames endoscópicos consecutivos demonstrou alta prevalência de úlceras pépticas em 40% e predomínio de úlceras duodenais sobre úlceras gástricas (10,2:1)¹⁰⁹. Estes valores foram muito superiores às prevalências de úlceras duodenais em países como Peru (5,2%) e Europa (11,6%), nos quais as relações entre úlceras duodenais e gástricas foram de 1,2:1 e 2:1, respectivamente¹¹². Em alguns países orientais a prevalência de úlceras gástricas é superior a úlceras duodenais. Estudo envolvendo principalmente população japonesa e coreana demonstrou que úlceras gástricas foram 1,5 vezes mais freqüentes que úlceras duodenais⁸⁹.

Vários estudos sugerem que as prevalências de úlceras duodenais e gástricas aumentam significativamente com a idade, ocorrendo principalmente em pacientes com faixas etárias entre 20 e 50 anos e acima de 40 anos, respectivamente^{87, 88}. Em nosso estudo a média de idade foi estatisticamente significante maior nos pacientes com úlceras pépticas em

relação ao controle ($p < 0,001$), e foi maior nos pacientes com úlcera gástrica em relação à úlcera duodenal ($p = 0,004$).

Apesar da alta proporção de pacientes *H. pylori* negativos com úlceras pépticas (37%), a prevalência da infecção foi significativamente maior nos pacientes com úlceras pépticas em relação ao controle ($p = 0,005$).

Pólipos gástricos foram pouco freqüentes em nosso estudo (41 casos, 2,7%). A baixa prevalência de ocorrência em pacientes com infecção por *H. pylori* foi demonstrada em estudo envolvendo uma casuística de pólipos gástricos em 120.000 pacientes e também não foi constatada nenhuma associação entre *H. pylori* e pólipos gástricos¹¹³.

6 Conclusões

A prevalência da infecção por *H. pylori* na amostra estudada foi menor que em estudos prévios de soroprevalência no Brasil, mas ainda considerados elevados;

A gastrite endoscópica foi a afecção mais frequentemente observada, com predomínio da forma erosiva e antral; associou positivamente com maior idade e gênero masculino, mas sem correlação com infecção por *H. pylori*;

As úlceras pépticas gástricas e duodenais tiveram alta prevalência, com predomínio das úlceras duodenais e associaram positivamente com maior idade, gênero masculino e infecção por *H. pylori*;

Duodenites foram frequentemente observadas e correlacionou positivamente com maior idade, gênero masculino, mas sem associação com infecção por *H. pylori*;

Esofagite foi achado endoscópico freqüente e correlacionou positivamente com gênero masculino e maior idade, mas não com infecção por *H. pylori*;

Pólipo gástrico foi achado pouco freqüente, e correlacionou positivamente com maior idade, gênero masculino e negativamente com infecção por *H. pylori*.

7 Anexos

8 Referências

- 1- Ito T, Kobayashi D, Uchida K, Takemura T, Nagaoka S, Kobayashi I, Yokoyama T, Ishige I, Ishige Y, Ishida N, Furukawa A, Muraoka H, Ikeda S, Sekine M, Ando N, Suzuki Y, Yamada T, Suzuki T, Eishi Y. *Helicobacter pylori* invades the gastric mucosa and translocates to the gastric lymph nodes. *Lab Invest*. 2008; 88:664–81.
- 2- Opekun AR, Gilger MA, Denyes SM, Nirken MH, Philip SP, Osato MS, Malaty HM, Hicks J, Graham DY. *Helicobacter pylori* infection in children of Texas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31:405-10.
- 3- Yilmaz E, Dogan Y, Gurgoze MK, Unal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. *J Paediatr Child Health*. 2002; 38:183-6.
- 4- Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest*. 2004; 113:321-33.
- 5- Parente JML, Silva BB da, Palha-Dias MPS, Zaterka S, Nishima NF, Zeitune JM. *Helicobacter pylori* infection in children of low and high socioeconomic status in Northeastern Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 75:509–12.
- 6- Reshetnikov OV, Haiva VM, Granberg C, Kurilovich AS, Babin VP. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in Siberia. *Helicobacter*. 2001; 6:331-6.
- 7- Bernstein CN, McKeown I, Embil JM, Blanchard JF, Dawood M, Kabani A, Kliwer E, Smart G, Coghlan G, MacDonald S, Cook C, Orr P. Seroprevalence of *Helicobacter pylori*, incidence of gastric cancer, and peptic ulcer-associated hospitalizations in a Canadian Indian population. *Dig Dis Sci*. 1999; 44:668-74.

-
- 8- Kim JH, Kim HY, Kim NY, Kim SW, Kim JG, Kim JJ, Roe IH, Seo JK, Sim JG, Ahn H, Yoon BC, Lee SW, Lee YC, Chung IS, Jung HY, Hong WS, Choi KW. Seroepidemiological study of *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic people in South Korea. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:969-75.
 - 9- Singh K, Ghoshal UC. Causal role of *Helicobacter pylori* infection in gastric cancer: An Asian enigma. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:1346-51.
 - 10- Bravo LE, van Doorn LJ, Realpe JL, Correa P. Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma? *Am J Gastroenterol*. 2002; 97:2839-42.
 - 11- Zaterka S, Eisig JN, Chinzon D, Rothstein W. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*. 2007;12:82-8.
 - 12- Santos IS, Boccio J, Santos AS, Valle NCJ, Halal CS, Bachilli MC, Lopes RD. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population-based cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2005, 5:118.
 - 13- Rodrigues MN, Queiroz DMM, Rodrigues RT, Rocha AMC, Braga MB neto, Braga LLBC. *Helicobacter pylori* infection in adults from a poor urban community in Northeastern Brazil: demographic, lifestyle and environmental factors. *Braz J Infect Dis*. 2005; 9:405-10.
 - 14- Xia B, Xia HH, Ma CW, Wong KW, Fung FM, Hui CK, Chan CK, Chan AO, Lai KC, Yuen MF, Wong BC. Trends in the prevalence of peptic ulcer disease and *Helicobacter pylori* infection in family physician-referred uninvestigated dyspeptic patients in Hong-Kong. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22:243-9.

-
- 15- Kusters JG, van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006; 19:449-90.
 - 16- Sotoudehmanesh R, Asgari AA, Fakheri H T, Nouraie M, Khatibian M, Shirazian N. Peptic ulcer bleeding: is *Helicobacter pylori* a risk factor in an endemic area? *Indian J Gastroenterol.* 2005; 24:59-61.
 - 17- Yakoob J, Jafri W, Islam M, Abid S, Hamid S, Shah AH, Sheikh H. Prevalence of non-*Helicobacter pylori* duodenal ulcer in Karachi, Pakistan. *World J Gastroenterol.* 2005; 11:3562-5.
 - 18- Mattar R, Santos AF, Eisig J, Rodrigues TN, Silva FM, Lupinacci RM, Iriya K, Carrilho FJ. No correlation of *babA2* with *vacA* and *cagA* genotypes of *Helicobacter pylori* and grading of gastritis from peptic ulcer disease patients in Brazil. *Helicobacter.* 2005; 10:601-8.
 - 19- Bizzozero G. Ueber die schlauchförmigen Drüsen des Magendarmkanals und die Beziehungen ihres Epithels zu dem Oberflächenepithel der Schleimhaut. *Dritte mittheilung Archiv Mikroskopische Anat.* 1893; 43:82-152.
 - 20- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet.* 1983; 321:1273-5.
 - 21- Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfill Koch's postulates for pyloric *Campylobacter*. *Méd J Austr.* 1985; 142:436-9.
 - 22- Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol.* 1991; 82:192-9.

-
- 23- Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol*. 1985; 38:1127-31.
- 24- Marshall BJ, Goodwin CS, Warren JR, Murray R, Blincow ED, Blackbourn SJ, Phillips M, Waters TE, Sanderson CR. Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. *Lancet*. 1988; 2:1437-42.
- 25- Romaniuk PJ, Zoltowska B, Trust TJ, Lane DJ, Olsen GJ, Pace NR, Stahl DA. *Campylobacter pylori*, the spiral bacterium associated with human gastritis, is not a true *Campylobacter* sp. *J Bacteriol*. 1987; 169:2137-41.
- 26- Goodwin CS, Armstrong JA, Chilvers T, Peters M, Colins MD, Sly L, McConnel W, Harper WES. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. *Int J Syst Bacteriol*. 1989; 39:397-405.
- 27- Fox J.G, Correa P, Taylor NS, Lee A, Otto G, Murphy JC, Rose R. *Helicobacter mustelae*-associated gastritis in ferrets: an animal model of *Helicobacter pylori* gastritis in humans. *Gastroenterology*. 1990; 99:352-61.
- 28- Owen RJ. *Helicobacter*- species classification and identification. *Br Med Bull*. 1998; 54:17-30.
- 29- Go MF. Review article: natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(suppl 1):3-15.

-
- 30- Malaty HM, Nyren O. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2003; 8(suppl 1):8-12.
- 31- Pounder RE, Ng D. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in different countries. *Aliment Pharmacol Ther*. 1995; 9:33-9.
- 32- Graham DY, Malaty HM, Evans DG, Evans DJ Jr, Klein PD, Adam E. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race, and socioeconomic status. *Gastroenterology*. 1991; 100:1495-501.
- 33- Feldman RA, Eccersleu AJP, Hardie JM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* acquisition, transmission, population prevalence and disease-to-infection ratio. *Br Med Bull*. 1998; 54:39-53.
- 34- Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1994; 35:742-5.
- 35- Rodrigues NA, Queiroz DMM, Bezerra Filho JG, Pontes LK, Rodrigues RT, Braga LLBC. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children from an urban community in north-east Brazil and risk factors for infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16:201-5.
- 36- Kawakami E, Machado RS, Ogata SK, Langner M. Decrease in prevalence of *Helicobacter pylori* infection during a 10-year period in Brazilian children. *Arq Gastroenterol*. 2008; 145: 147-51.
- 37- Egan BJ, Holmes K, O'Connor HJ, O'Morain CA. *Helicobacter pylori* gastritis, the unifying concept for gastric diseases. *Helicobacter*. 2007; 12 (Suppl. 2): 39-44.

-
- 38- Vaira D, Holton J, Ricci C, Basset C, Gatta L, Perna F, Tampieri A, Miglioli M. Review article: *Helicobacter pylori* infection from pathogenesis to treatment – a clinical reappraisal. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 4:105-13.
- 39- Ernst PB, Gold BD. The disease spectrum of *Helicobacter pylori*: the immunopathogenesis of gastroduodenal ulcer and gastric cancer. *Annu Rev Microbiol.* 2000; 54: 615-40.
- 40- Kuipers EJ. *Helicobacter pylori* and the risk and management of associated diseases: gastritis, ulcer disease, atrophic gastritis and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; Suppl 1:71-88.
- 41- Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol.* 1995; 19: 37-43.
- 42- Fukuda S, Tanaka M, Soma Y, Shimoyama T, Mikami T, Crabtree JE, Saito H, Munakata A, Yoshida Y. *Helicobacter pylori* infection, gastritis and gastric cancer: histological analysis of gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with early gastric cancer: a case-control study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15: 1370-6.
- 43- Dunn BE, Cohen H, Blaser MJ. *Helicobacter pylori*. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10:720-41.
- 44- El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, Gillen D, Wirz A, Dahill S, Williams C, Ardill JE, McColl KE. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology.* 1997; 113:15-24.
- 45- Nogueira C, Figueiredo C, Carneiro F, Gomes AT, Barreira R, Figueira P, Salgado C, Belo L, Peixoto A, Bravo JC, Bravo LE, Realpe JL, Plaisier AP, Quint WG, Ruiz B, Correa P, van Doorn LJL. *Helicobacter*

- pylori* genotypes may determine gastric histopathology. *Am J Pathol.* 2001; 158:647-54.
- 46- Correa P, Piazzuelo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2008; 40:490-6.
- 47- Urakami Y, Kimura M, Seki H. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:795-9.
- 48- Tytgat G, Langenberg W, Raws E, Rietra P. *Campylobacter*-like organism (CLO) in the human stomach. *Gastroenterology.* 1985; 88:1620.
- 49- Rauws EAJ, Tytgat GNJ. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet.* 1990; 335:1233-5.
- 50- Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995; 9(Suppl 2): 59-69.
- 51- Sipponen P, Varis K, Fräki O, Korri UM, Seppälä K, Siurala M. Cumulative 10-year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without gastritis. A clinical follow-up of 454 outpatients. *Scand J Gastroenterol.* 1990; 25: 966-73.
- 52- Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Erradication therapy for peptic ulcer disease in *H. pylori* positive patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; CD003840.
- 53- Hunt RH. The role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis: the spectrum of clinical outcomes. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1996; 220:3-9.

-
- 54- Dixon MF, Sobala GM, Wyatt JM, et al. Gastric metaplasia and *H. pylori*-associated gastritis as predictors of the duodenal ulcer diathesis [abstract]. *Irish J Med Sci.* 1992; 161(suppl 10):11.
- 55- Fiocca R, Villani L, Luinetti O, Gianatti A, Perego M, Alvisi C, Turpini F, Solcia E. *Helicobacter* colonization and histopathologic profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion and peptic ulcer: a morphologic approach to the study of ulcerogenesis in man. *Virchows Arch A Pathol Anat.* 1992; 420:489–98.
- 56- Sipponen P, Kekki M, Seppälä K, Siurala M. The relationship between chronic gastritis and gastric acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther.* 1996; 10(suppl 1):103–18.
- 57- Kekki, Sipponen P, Siurala M, Laszewicz W. Peptic ulcer and chronic gastritis: their relation to age and sex, and to location of ulcer and gastritis. *Gastroenterol Clin Biol.* 1990;14:217–23.
- 58- Sipponen P, Hyvärinen H, Siurala M. *Helicobacter pylori* corpus gastritis: relation to acid output. *J Physiol Pharmacol.* 1996; 47:151–9.
- 59- Eidt S, Stolte M. Differences between *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with duodenal, pyloric ulcer, other gastric ulcer, and gastritis without ulcer. In: Malfertheiner P, Ditschuneit H, eds. *Helicobacter pylori, gastritis and peptic ulcer*. Stuttgart: Springer Verlag; 1990. p. 228-236.
- 60- Seppälä K, Färkkilä M, Nuutinen H, Hakaka K, Väänänen H, Rautelin H, Kosunen TU. Triple therapy of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer. *Scand J Gastroenterol.* 1992; 27: 973-6.

-
- 61- Levenstein S. Peptic ulcer at the end of the 20th century: biological and psychological risk factors. *Can J Gastroenterol*. 1999; 13: 753-9.
- 62- Wong SN, Sollano JD, Chan MM, Carpio RE, Tady CS, Ismael AE, Judan-Ruiz EA, Ang VN, Go JT, Lim VY, Perez JY, Alvarez SZ. Changing trends in peptic ulcer prevalence in a tertiary care setting in the Philippines: a seven-year study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 628-32.
- 63- Hung LC, Ching JY, Sung JJ, To KF, Hui AJ, Wong VW, Leong RW, Chan HL, Wu JC, Leung WK, Lee YT, Chung SC, Chan FK. Long term outcome of *Helicobacter pylori*-negative idiopathic bleeding ulcers: a prospective cohort study. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1845-50.
- 64- Dong WG, Cheng CS, Liu SP, Yu JP. Epidemiology of peptic ulcer disease in Wuhan area of China from 1997 to 2002. *World J Gastroenterol*. 2004; 10:3377-9.
- 65- Liu ES, Wong BC, Cho CH. Influence of gender difference and gastritis on gastric ulcer formation in rats. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 16:740-7.
- 66- Werdmuller BFM, Loffeld RLF. *Helicobacter pylori* has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci*. 1997; 42:103-5.
- 67- Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, Sepulveda A, Gasbarrini G, Gasbarrini A, Camilleri M. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 279-89.
- 68- Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 61. Lyon,

- France: International Agency for Research on Cancer; 1994. p.177-241.
- 69- Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer*. 1985; 35:173–7.
- 70- Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, Gelb AB, Warnke RA, Jellum E, Orentreich N, Vogeman JH, Friedman GD. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1267-71.
- 71- Lee A, Mégraud F. *Helicobacter pylori*: techniques for clinical diagnosis and basic research. London: W. B. Saunders; 1996.
- 72- Ricci C, Holton J, Vaira D. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: Invasive and non-invasive tests. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21: 299-313.
- 73- Basset C, Holton J, Gatta L, Ricci C, Bernabucci V, Liuzzi G, Vaira D. *Helicobacter pylori* infection: anything new should we know? *Aliment Pharmacol Ther*. 2004; 20:1-10.
- 74- Marshal BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89(8):s116-28.
- 75- Kalantar J, Yia HHX, Wyatt JM. et al. Determination of optimal biopsy sites for detection of *H. pylori* in patients treated or not treated with antibiotics and anti-secretory drugs. *Gastroenterology*. 1997; 112:A165.
- 76- Vatsala M, Sriprakash M, Manisha D, Ü Premala Anthony S, Vanita B, Suresh Chandra G. A topographic study of *Helicobacter pylori* density,

- distribution and associated gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 15: 737-43.
- 77- Woo JS, El-Zimaity HMT, Genta RM, Yousfi MM, Graham DY. The best gastric site for obtaining a positive rapid urease test. *Helicobacter*. 1996; 4:256-9.
- 78- van Zwet AA, Thijs JC, Roosendaal R, Kuipers EJ, Pena S, de Graaff J. Practical diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996; 8:501-7.
- 79- Mattar R, Silva FM, Alexandrino AM. Validation of ¹⁴C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 1999; 41:3-7.
- 80- Glupczynski Y. Microbiological and serological diagnostic tests for *Helicobacter pylori*: an overview. *Br Med Bull*. 1998; 54:175-86.
- 81- Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche JP, Lundell L, Margulies M, Richter JE, Spechler SJ, Tytgat GN, Wallin L. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996; 111:85-92.
- 82- Dixon MF, Genta, RM, Yardley, JH, Correa, P; Participants In The International Workshop On The Histopathology Of Gastritis, Houston, 1994. Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20:1162-81.
- 83- Kaneko E, Hoshihara Y, Sakaki N, Harasawa S, Ashida K, Asaka M, Asaki S, Nakamura T, Kobayashi K, Kajiyama G, Ogawa N, Yao T, Muto Y, Nakazawa S, Takemoto T. Peptic ulcer recurrence during maintenance therapy with H2-receptor antagonist following first-line therapy with proton pump inhibitor. *J Gastroenterol*. 2000; 35: 824–31.

-
- 84- SOBED – Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva. *Endoscopia Gastrointestinal Terapêutica*. São Paulo: Tecmedd; 2006.
- 85- Wu HC, Tuo BG, Wu WM, Gao Y, Xu QQ, Zhao K. Prevalence of peptic ulcer in dyspeptic patients and the influence of age, sex, and *Helicobacter pylori* infection. *Dig Dis Sci*. 2008; 53:2650-6.
- 86- Sonnenberg A, Everhart JE. The prevalence of self-reported peptic ulcer in the United States. *Am J Public Health*. 1996;86:200-5.
- 87- Kurata JH. Epidemiology of peptic ulcer. *Semin Gastrointest Dis*. 1993; 4:2.
- 88- Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microb Rev*. 2006; 19: 449-90.
- 89- Watanabe Y, Kurata JH, Kawamoto K, Kawai K. Epidemiological study of peptic ulcer disease among Japanese and Koreans in Japan. *J Clin Gastroenterol*. 1992;15:68-74.
- 90- Goldschmiedt M, Barnett CC, Schwarz BE, Karnes WE, Redfern JS, Feldman M. Effect of age on gastric acid secretion and serum gastrin concentrations in healthy men and women. *Gastroenterology*. 1991; 101:977-90.
- 91- Iijima K, Ohara S, Koike T, Sekine H, Shimosegawa T. Gastric acid secretion of normal Japanese subjects in relation to *Helicobacter pylori* infection, aging, and gender. *Scand J Gastroenterol*. 2004; 39:709-16.
- 92- Marques SB, Sakai P, Oliveira FAA, Ishioka S, Lino AS, Artifon AN, Souza TF, Oppitz E, Artifon ELA. Achados endoscópicos em

- pacientes com esofagite: análise dos fatores preditores. *GED*. 2006; 25:140-4.
- 93- Okamoto K, Iwakiri R, Mori M, Hara M, Oda K, Danjo A, Ootani A, Sakata H, Fujimoto K. Clinical symptoms in endoscopic reflux esophagitis: evaluation in 8031 adult subjects. *Dig Dis Sci*. 2003; 48:2237-41.
- 94- Yilmaz N, Tuncer K, Tunçyürek M, Özütemiz O, Bor S. The prevalence of Barrett's esophagus and erosive esophagitis in a tertiary referral center in Turkey. *Turk J Gastroenterol*. 2006; 17:79-83.
- 95- LIU J, Saltzman JR. Management of gastroesophageal reflux disease. *South Med J*. 2006; 99:735-41.
- 96- Louis H. Reflux disease and Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2007; 39:969-73.
- 97- Vakil N, Hahn B, McSorley D. Recurrent symptoms and gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcer treated for *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000; 14:45-51.
- 98- Axon A. *Helicobacter pylori*: what do we still need to know? *J Clin Gastroenterol*. 2006; 40:15-19.
- 99- Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, Toyota T, Shimosegawa T. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut*. 2001; 49:330-4.
- 100- Nakajima S, Hattori T. Active and inactive gastroesophageal reflux disease related to *Helicobacter pylori* therapy. *Helicobacter*. 2003; 8:279-93.

-
- 101- Raghunath A, Hungin APS, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ*. 2003; 326:737-9.
- 102- O'Connor H. *Helicobacter pylori* and gastro-esophageal reflux disease-clinical implications and management. *Aliment Pharmacol Ther*. 1999; 13:117-27.
- 103- Moraes-Filho JPP, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro LP, Henry MA, Meneghelli UG, Quigley E and the Brazilian Consensus Group. Brazilian Consensus on gastroesophageal reflux disease: Proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97: 241-8.
- 104- Spechler S J. Barrett's Esophagus. *N Engl J Med*. 2002; 346: 836-42.
- 105- Misra V, Misra S, Dwivedi M, Singh UP, Bhargava V, Gupta SC. A topographic study of *Helicobacter pylori* density, distribution and associated gastritis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15:737-43.
- 106- Atherton JC. The pathogenesis of *Helicobacter pylori* – induced gastro-duodenal diseases. *Ann Rev Pathol*. 2006; 1:63-96.
- 107- Suzuki M, Suzuki H, Kitahora T, Miyazawa M, Nagahashi S, Suzuki K, Ishii H. Treatment with a proton pump inhibitor promotes corpus gastritis in patients with *Helicobacter pylori*-infected antrum-predominant gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16:159-65.
- 108- Britt DP, Barakat MH, Tungekar MF, Painchaud SM, Adlouni M, Kern K, Malhas L. *Helicobacter pylori* in dyspeptic patients in Kuwait. *J Clin Pathol*. 1990; 43:987-91.

-
- 109- Hu PJ, Li YY, Zhou MH, Chen MH, Du GG, Huang BJ, Mitchell HM, Hazell SL. *Helicobacter pylori* associated with a high prevalence of duodenal ulcer disease and a low prevalence of gastric cancer in a developing nation. *Gut*. 1995; 36:198-202.
- 110- Bayyurt N, Abasiyanik MF. Canonical Correlation Analysis of Factors Involved in the Occurrence of peptic ulcers. *Dig Dis Sci*. 2007; 52:140-6.
- 111- Saul C, Teixeira CR, Pereira-Lima JC, Torresini RJ. Prevalence reduction of duodenal ulcer: a Brazilian study. (retrospective analysis in the last decade: 1996-2005). *Arq Gastroenterol*. 2007;44:320-4.
- 112- Burstein M, Monge E, Leon BR, Lozano R, Berendson R, Gilman RH, Legua H, Rodriguez C. Low peptic ulcer and high gastric cancer prevalence in a developing country with a high prevalence of infection by *Helicobacter pylori*. *J Clin Gastroenterol*. 1991; 13:154-6.
- 113- Carmack SW, Genta RM, Schuler CM, Saboorian MH. The current spectrum of gastric polyps: a 1-year national study of over 120,000 patients. *Am J Gastroenterol*. 2009. 104:1524–32.