

RICARDO CORRÊA BARBUTI

**Doença do refluxo gastroesofágico: influência da  
cepa *cagA* do *Helicobacter pylori* na resposta terapêutica  
à inibição da bomba protônica em pacientes com  
esofagite erosiva leve**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica  
Orientador: Prof. Dr. Joaquim Prado Pinto de  
Moraes Filho

São Paulo  
2006

RICARDO CORRÊA BARBUTI

**Doença do refluxo gastroesofágico: influência da  
cepa *cagA* do *Helicobacter pylori* na resposta terapêutica  
à inibição da bomba protônica em pacientes com  
esofagite erosiva leve**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do  
título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Gastroenterologia Clínica  
Orientador: Prof. Dr. Joaquim Prado Pinto de  
Moraes Filho

São Paulo  
2006

Aos meus pais Ignácio e Celeste,  
pelo amor, força e exemplo de vida,  
proporcionando-me a luz necessária  
para que meu caminho fosse percorrido  
e os percalços sobrepostos.

Ao meu irmão Roberto,  
pelo companheirismo e amizade  
nos momentos de dificuldade.

À minha amada esposa Helena,  
ao meu filho Luca e  
a vocês que estão chegando,  
motivos de minha vida.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador **Prof. Dr. Joaquim Prado Pinto de Moraes Filho**, pela paciência, capacidade e amizade que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Flair José Carrilho**, Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Clínica e Chefe da Pós-Graduação, pela amizade e incentivo.

Ao **Dr. Schlioma Zaterka**, pelo modelo, inspiração e amizade.

Aos amigos **Dr. Tomás Navarro-Rodriguez**, **Dr. Jaime Nathan Eisig**, **Dr. Décio Chinzon** e **Dr. Cláudio Lyoiti Hashimoto**, pela força, dedicação e ajuda na elaboração deste trabalho.

Ao **Prof. Dr. Kyoshi Iriya**, pelo apoio e estímulo.

À **Dra. Rejane Mattar**, pela capacidade e cooperação.

Ao **Prof. Dr. Carlos de Barros Mott**, **Profa. Dra. Dulce Reis Guarita**, **Prof. Dr. Antônio Atílio Laudanna**, **Dr. Aderson Omar Mourão Cintra Damião**, **Dr. Aytan Miranda Sipahy**, **Dr. Júlio Jovino da Silva** e demais assistentes e residentes da Disciplina de Gastroenterologia pela ajuda e compreensão.

À **Altana Pharma** pelo apoio.

A toda **equipe de enfermagem** e **secretárias** do ambulatório de Gastroenterologia Clínica, pelo apoio e cordialidade.

À Sra. **Fátima Gomes** e **Fabiana Renata Soares Bispo**, pela ajuda e amizade.

A todos aqueles que, embora não citados, contribuíram direta ou indiretamente para a realização deste trabalho.

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

Referências: adaptado de *International 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 Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia 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.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## Sumário

Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS .....	14
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	16
3.1 Casuística.....	17
3.2 Métodos.....	19
3.2.1 Protocolo de estudo.....	19
3.2.2 Exame endoscópico .....	20
3.2.3 Classificação endoscópica da DRGE.....	21
3.2.4 Teste da urease.....	21
3.2.5 Extração do DNA .....	22
3.2.6 Reação em cadeia da polimerase (PCR).....	23
3.2.7 Análise dos produtos da PCR.....	25
3.2.8 Gastrinemia.....	25
3.2.9 Exame histopatológico .....	26
4 ESTATÍSTICA.....	27
5 RESULTADOS.....	29
6 DISCUSSÃO.....	38
7 CONCLUSÕES .....	51
8 ANEXO.....	53
9 REFERÊNCIAS.....	57

## Lista de Tabelas

Tabela 1:	Oligonucleotídeos usados para a genotipagem das cepas de <i>Helicobacter pylori</i> .....	24
Tabela 2:	Distribuição da amostra, conforme sexo e cepa de <i>Helicobacter pylori</i> .....	32
Tabela 3:	Distribuição da amostra, conforme idade e cepa do <i>Helicobacter pylori</i> e idade (anos) .....	32
Tabela 4:	Distribuição da amostra, segundo cepa de <i>Helicobacter pylori</i> e classificação endoscópica das esofagites (Savary-Miller modificada) na EDA 1 .....	33
Tabela 5:	Distribuição da amostra, segundo análise histológica do antro gástrico e cepas de <i>Helicobacter pylori</i> .....	33
Tabela 6:	Distribuição da amostra, segundo análise histológica do corpo gástrico e cepas de <i>Helicobacter pylori</i> .....	34
Tabela 7:	Gastrinemia, segundo cepas de <i>Helicobacter pylori</i> .....	34
Tabela 8:	Cicatrização esofágica após o tratamento, de acordo com a cepa de <i>Helicobacter pylori</i> .....	35
Tabela 9:	Cicatrização esofágica, de acordo com a idade.....	35
Tabela 10:	Cicatrização esofágica, de acordo com o resultado da EDA 1	36
Tabela 11:	Cicatrização esofágica, de acordo com o exame histopatológico do corpo gástrico .....	36
Tabela 12:	Cicatrização esofágica, de acordo com o exame histopatológico do antro gástrico.....	37
Tabela 13:	Cicatrização esofágica, de acordo com a gastrinemia .....	37



## Resumo

Barbuti RC. *Doença do refluxo gastroesofágico: influência da cepa "cagA" do "Helicobacter pylori" na resposta terapêutica à inibição da bomba protônica em pacientes com esofagite erosiva leve* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 77p.

**INTRODUÇÃO:** A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e a infecção pelo *Helicobacter pylori* (*Hp*) são bastante prevalentes. Esta bactéria interfere sobre a secreção cloridro-péptica podendo participar da fisiopatologia da DRGE. Dentre os fármacos existentes para o tratamento da DRGE, os mais eficazes são os inibidores da bomba de prótons (IBP) da célula parietal. Sabemos que, provavelmente, o *Hp* aumenta os índices de cicatrização das esofagites erosivas obtidos com tais medicamentos. Não há relato na literatura, entretanto, sobre a influência de cepas bacterianas mais agressivas, como os *Hp/cagA+*, na terapia da DRGE com IBP. **MÉTODOS:** Foram avaliados pacientes com esofagite erosiva graus I e II da classificação modificada de Savary-Miller. Durante endoscopia inicial, foram obtidas amostras de mucosa gástrica de antro e corpo, para estudo histopatológico e teste da urease. O gene *cagA* foi pesquisado pelo método da PCR. Ao mesmo tempo, amostras sanguíneas foram coletadas para a mensuração de gastrinemia feita por rádioimunoensaio. Os pacientes foram divididos em 3 grupos: 1) *Hp-* (n=39), 2) *Hp+cagA+* (n=19), 3) *Hp-cagA-* (n=21). Administrou-se pantoprazol 40 mg/d por 6 semanas, quando nova endoscopia foi realizada, cicatrização esofágica foi aferida e resultados avaliados. **RESULTADOS:** 1) Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos antes do tratamento, no que diz respeito a idade, distribuição por sexo e gastrinemia, 2) houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos *Hp+(cagA+/cagA-)* e *Hp-* quanto a presença de gastrite antral (p=0,01) e fúndica (p=0,00), 3) os grupos *Hp+*, independentemente da presença do gene *cagA*, cicatrizaram significativamente mais (*cagA+*73,7%)(*cagA-* 70,0%) do que o grupo *Hp-* (44,4%) (p=0,05), 4) não houve diferença estatística quanto a presença de gastrite de antro ou corpo e cicatrização esofágica nos 3 grupos,

5) os indivíduos cuja normalização da mucosa foi conseguida, apresentaram média de gastrinemia significativamente maior do que os que não cicatrizaram ( $p=0,02$ ). CONCLUSÕES: 1) a infecção pelo *Hp*, independentemente da presença do gene *cagA*, facilita a cicatrização esofágica em pacientes tratados com pantoprazol, 2) a presença de gastrite antral ou de corpo não interferiu na resposta terapêutica, 3) indivíduos com normalização da mucosa esofágica após tratamento com pantoprazol, tenderam a apresentar níveis superiores de gastrina sérica.

Descritores: 1.ESOFAGITE PÉTICA/terapia 2.BENZIMIDAZÓIS  
3.HELICOBACTER PYLORI/efeitos de drogas

## Summary

Barbuti RC. *Gastroesophageal reflux disease: influence of cagA strains of Helicobacter pylori in the proton pump inhibition therapeutic response in patients with low grade erosive esophagitis* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 77p.

**INTRODUCTION:** The gastroesophageal reflux disease (GERD) and the *Helicobacter pylori* (*Hp*) infection are very prevalent. This bacterium modifies the gastric secretion, which can interfere in GERD pathophysiology. Among the therapeutic options for GERD, the proton pump inhibitors (PPI) are the most effective drugs. We know that, probably, *Hp* can facilitate PPI action, increasing esophageal healing rates. However, there is no data until now, showing better PPI response, during infection with more aggressive *Hp* strains, such as *cagA*<sup>+</sup>. **METHODS:** Patients with grades I and II of the modified Savary-Miller classification were studied. During initial endoscopy, samples from antrum and body gastric mucosa were collected for urease and histology. The *cagA* gene was achieved by PCR. At the same time, blood has been drained for serum gastrin measurement by radioimmunoassay. Patients were divided in 3 groups: 1) *Hp*<sup>-</sup> (n=39), *Hp*<sup>+</sup>*cagA*<sup>+</sup> (n=19), *Hp*<sup>+</sup>*cagA*<sup>-</sup> (n=21). They received pantoprazole 40mg once a day for 6 weeks, when new endoscopy was performed, healing rates were achieved and data analyzed. **RESULTS:** 1) There was no statistical difference among the groups before the treatment, concerning age, gender and serum gastrin, 2) there was statistical difference among groups *Hp*<sup>+</sup>(*cagA*<sup>+</sup>/*cagA*<sup>-</sup>) and *Hp*<sup>-</sup>, concerning the presence of antral gastritis (p=0.01) and body gastritis (p=0.00), 3) *Hp*<sup>+</sup> groups, independently of the *cagA* status, healed esophageal mucosa significantly more (*cagA*<sup>+</sup> 73.7%)(*cagA*<sup>-</sup> 70.0%) than *Hp*<sup>-</sup> group (44.4%) (p=0.05), 4) the presence of antrum and body gastritis did not influence healing rates in the 3 groups, 5) patient whose esophageal mucosa healed, showed higher serum gastrin levels compared to the non-healed (p=0.02). **CONCLUSIONS:** 1) *Hp* infection, independently of the *cagA* status, improves healing rates of erosive esophagitis treated with pantoprazole, 2) antral and

body gastritis did not interfere with PPI response, 3) patients who had their esophageal mucosa healed showed higher gastrin levels.

Descriptors: 1.PEPTIC ESOPHAGITIS/therapy 2.BENZIMIDAZOLES  
3.HELICOBACTER PYLORI/drug effects

**1**

---

**INTRODUÇÃO**

---

O *Helicobacter pylori* (*Hp*) é uma bactéria gram-negativa espiralada, microaerofílica, flagelada (com seis a oito flagelos) cultivada inicialmente em 1982 em pacientes com gastrite crônica<sup>1</sup>. Tem a característica de colonizar exclusivamente mucosa gástrica, tendo em 1994, sido considerada carcinógeno grau I pela Organização Mundial da Saúde, a partir de grandes estudos soro-epidemiológicos de caso-controle<sup>2-4</sup>. A sua prevalência varia bastante de acordo com a região geográfica estudada, idade e condição socioeconômica dos indivíduos infectados<sup>5-7</sup>. Em países desenvolvidos atinge 25% a 50% da população e nos em desenvolvimento 70% a 90%<sup>8-11</sup>. Apresenta-se difusamente distribuído em todo o mundo, estimando-se que cerca de 50% da população mundial esteja infectada<sup>12</sup>. Em São Paulo, Zaterka et al., em estudo realizado em doadores de sangue saudáveis do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, utilizando sorologia como diagnóstico, caracterizaram anticorpo anti-*Hp* em 67% de 993 indivíduos estudados (dados não publicados).

A transmissão parece estar relacionada diretamente às condições de saneamento básico, podendo ser encontrado na saliva, tecido gástrico e fezes de indivíduos contaminados, reservatórios de água e até no tubo digestivo de moscas<sup>13-17</sup>. É transmitido ao ser humano através da ingestão de

---

alimentos ou água contaminados, inter-pessoal através de contato íntimo, procedimentos endoscópicos e mesmo por vetores (fecal-oral, oral-oral, gástrico-oral, iatrogênico)<sup>18</sup>. O papel dos animais domésticos não foi ainda comprovado<sup>5</sup>.

Dentre os indivíduos infectados, aproximadamente, 10% a 20% poderão desenvolver doença ulcerosa péptica gastroduodenal durante a vida e cerca de 1% apresentará adenocarcinoma ou linfoma gástricos<sup>19-21</sup>. A evolução diversa se deve a diferentes variáveis como cepa infectante, virulência bacteriana, predisposição genética, resposta imune à infecção e dieta<sup>5</sup>.

As principais marcas da interação entre a bactéria e o ser humano consistem na persistência da infecção durante a vida do hospedeiro e na resposta do hospedeiro à presença crônica. De fato, embora pareça paradoxal, ocorre adaptação bilateral, levando à convivência em equilíbrio, graças ao mecanismo de retroalimentação negativo<sup>22,23</sup>. O *Hp* é um bom exemplo de microorganismo com grande frequência de mutações e recombinações, fazendo com que cada indivíduo seja colonizado, não por um clone único, mas por uma verdadeira “nuvem” de bactérias similares, lembrando as chamadas “quasespécies” encontradas em vírus RNA como o vírus C e o HIV<sup>23-26</sup>. Esta grande variabilidade provoca modificação dos sinais bacterianos para o hospedeiro, afetando a resposta do organismo infectado. Isso explica por que é possível a permanência do *Hp* por tanto tempo, o encontro de diferentes cepas e variantes em um mesmo paciente e a capacidade

---

bacteriana de colonizar praticamente todo indivíduo exposto, apesar da grande diversidade genética e de hábitos que o ser humano apresenta<sup>23</sup>.

Diversos fatores de virulência estão envolvidos na patogenicidade do *Hp*, incluindo-se várias enzimas (urease, catalase, lipase, fosfolipase e protease)<sup>5</sup>. Destas a mais importante é a urease, a qual é essencial para a sobrevivência da bactéria em meio extremamente ácido, como a luz gástrica, facilitando a colonização da mucosa do estômago. A urease catalisa a degradação da uréia em amônia e dióxido de carbono que torna o meio mais alcalino, permitindo a sobrevivência do microorganismo<sup>27,28</sup>.

O *Hp* produz também toxinas. A primeira descrita foi a toxina vacuolizadora (VacA), codificada pelo gene *vacA*, o qual não apresenta homólogos em outras bactérias ou outras espécies de *Helicobacter*, sugerindo grande grau de importância e relação específica com o estômago humano. Está presente em todas as cepas de *Hp*, embora com acentuado polimorfismo<sup>5,8,9,29</sup>. A toxina VacA é importante fator para sobrevivência do *Hp* no estômago, facilitando a entrada de uréia e nutrientes para a bactéria, através da formação de poros e perda das “tight junctions” das células epiteliais<sup>30,31</sup>. Apresenta também efeitos deletérios diretos sobre as células do hospedeiro como mudanças em seu citoesqueleto, vacuolização, indução à apoptose, supressão de sua proliferação e migração<sup>32-34</sup>. Os alelos do gene *vacA* apresentam um dos dois tipos de região sinalizadora, s1 (s1a, s1b) ou s2 e um dos dois tipos de região intermediária, m1 ou m2, ocorrendo variadas combinações, com exceção de s2/m1. O padrão s1/m1 é considerado o mais eficaz quanto



---

à vacuolização<sup>5</sup>. Originalmente o genótipo s1 foi associado com doença ulcerosa duodenal e o s2 com baixo risco ulcerogênico<sup>35</sup>. Tem sido sugerida a existência de diferença entre as toxinas produzidas de acordo com os diferentes genótipos<sup>35,36</sup>. Interessante estudo abrangendo Europa, Estados Unidos e Ásia não confirmou a hipótese de relação dos genótipos do gene *vacA* com diferentes evoluções clínicas, concluindo que a genotipagem deste gene não é útil na previsão de sintomas, apresentação, resposta terapêutica ou grau de inflamação, podendo, contudo, auxiliar na predição da existência do gene *cagA*<sup>37</sup>. Geralmente a maioria das bactérias *vacA/s1* são também *cagA* positivas e *vacA/s2* são *cagA* negativas<sup>36</sup>.

Outros fatores de virulência têm sido considerados, porém ainda sem definitiva comprovação de efetiva relação com diferentes evoluções clínicas<sup>8</sup>. Dentre os mais investigados, podemos citar a presença de adesinas (BabA2)<sup>8,38-40</sup>, os genes *iceA* e seus variantes (*iceA1* e *iceA2*)<sup>41-43</sup> e o gene *OipA*<sup>44</sup>.

O fator de virulência mais estudado é o gene associado à citotoxina (*cagA*), o qual, descrito em 1989<sup>45</sup>, é hoje considerado marcador de cepas que conferem risco aumentado para doença péptico-ulcerosa<sup>46</sup> e carcinoma gástrico<sup>47</sup>. Este gene caracteriza a chamada “ilha de patogenicidade” (PAI)<sup>23,45</sup>.

A produção de citoquinas e a presença da *cag* PAI são tidas como os principais fatores de agressividade bacteriana<sup>5</sup>. A sua presença não é observada em todo *Hp*, mas as bactérias com esta característica parecem ser

---

mais virulentas<sup>5</sup>, não se conhecendo homólogos em outras espécies de *Helicobacter* ou em outras bactérias<sup>5,23</sup>. O gene *cagA* é um marcador para a PAI que contém outros genes, em torno de 30, que codificam o sistema IV de secreção, o qual é responsável pela injeção de macromoléculas, como toxinas, para dentro da célula do hospedeiro<sup>48,49</sup>. Um dos substratos para este sistema de transporte é a proteína CagA, que infundida dentro de células epiteliais, afeta sua multiplicação, adesão e migração<sup>50,51</sup>, além de interferir com as vias de comunicação intracelulares<sup>52</sup>. O gene *cagA* apresenta variação filogeográfica com genótipos orientais, ocidentais e híbridos<sup>23</sup>, tornando possível vários fenótipos da proteína CagA transferida. A resposta hospedeira mediante a formação de anticorpos tem, entretanto, permanecido relativamente constante nos últimos 20 anos<sup>53</sup>. A região *cag* PAI contém também genes que induzem a produção de interleucina oito (IL-8) pelas células epiteliais<sup>9,54</sup>. Esta, por sua vez, atrai neutrófilos que migram dos capilares através da lâmina própria e emergem entre as células epiteliais, liberando produtos agressivos (proteases, radicais livres etc.) que agridem o epitélio<sup>55</sup>.

A mucosa gástrica se acha normalmente bem protegida de infecções bacterianas. O *Hp* conseguiu, entretanto, adaptar-se e contornar de maneira eficaz tal proteção. De fato, uma vez ingerida, a bactéria deve evitar a atividade bactericida do conteúdo gástrico e penetrar a camada de muco. A produção de urease, mobilidade e a forma espiralada do microorganismo são essenciais para que isso ocorra<sup>23</sup>. A urease bacteriana eleva o pH ao seu redor e, deste modo, permite sua sobrevivência em pH ácido<sup>5</sup>.

---

A maior superação encontrada por um microorganismo para assegurar a permanência em hospedeiro vertebrado é a superação da barreira constituída pelo sistema imunológico. Erradicação espontânea da infecção pelo *Hp* já foi documentada em humanos, entretanto, após sua introdução, a bactéria provoca resposta rápida do sistema imune inato e adquirido, incluindo a produção de anticorpos locais e sistêmicos que, geralmente, não são capazes de eliminá-la<sup>56,57</sup>. Uma vez estabelecida a cronicidade, o estímulo imune permanece constante, com níveis de anticorpos mantidos por longo tempo, consistente com modelo de equilíbrio dinâmico<sup>23,53</sup>.

A não eliminação do *Hp* é inicialmente possível pela capacidade que o germe possui de sobreviver sem invadir o tecido, permanecendo a grande maioria de sua população no lúmen gástrico, além do alcance dos mecanismos de reconhecimento e efetores do sistema imune<sup>1</sup>.

O sistema imunológico inato reconhece o *Hp* através dos receptores “toll-like”(TLR) que identificam a sua estrutura molecular. O estímulo dos receptores TLR faz com que uma verdadeira cascata inflamatória seja desencadeada<sup>23</sup>.

O *Hp* também ativa o sistema imunológico adquirido<sup>58</sup>. Neste caso, o reconhecimento necessita de apresentação do antígeno, o qual tem seu processo de recepção e processamento dificultado pelo *Hp*<sup>59</sup>. A bactéria ainda evita a proliferação e ativação dos linfócitos T e induz sua apoptose<sup>60,61</sup>. O microorganismo também, de certa forma, engana o hospedeiro mimeti-

---

zando alguns antígenos como o “fator de Lewis”, variando suas proteínas de superfície e apresentando grande frequência de mutações e recombinações genômicas<sup>62</sup>. Pode ainda suprimir alguns mecanismos imunes menos específicos como a fagocitose<sup>63</sup>.

Apesar da complexidade dos mecanismos envolvidos na agressão bacteriana, o ser humano é capaz de desenvolver resposta imune levando à produção de citocinas, migração de neutrófilos, macrófagos e linfócitos para mucosa gástrica, fato que é mais acentuado quando de infecção por cepas com gene *cagA* presentes (*cagA+*)<sup>57,64</sup>. Ocorre desta maneira uma resposta específica, com formação de anticorpos e células T efetoras e, embora ocorram respostas do tipo Th1 e Th2, existe predominância Th1<sup>58</sup>. A importância da heterogenicidade da resposta imunológica interpessoal é também demonstrada pela contribuição do polimorfismo das citocinas produzidas, como o aumento da resposta de IL-1(beta) e do TNF(alfa), levando ao aumento do risco de atrofia gástrica, hipocloridria e adenocarcinoma<sup>65,66</sup>.

### **Relação entre o *Helicobacter pylori* e a doença do refluxo gastroesofágico** \_\_\_\_\_

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) tem grande importância clínica na prática gastroenterológica, com elevada prevalência que alcança, em nosso meio, 11,9% da população<sup>67</sup>, podendo levar a graves complicações, destacando-se o adenocarcinoma do esôfago distal<sup>68-75</sup>. A conduta

---

nesta enfermidade não tem sido uniforme, o que ensejou a realização de vários consensos médicos em diversos países<sup>76-81</sup>.

Sabemos que DRGE é uma enfermidade péptica já que sua fisiopatologia se baseia no retorno do conteúdo gastroduodenal (ácido clorídrico, pepsina, sais biliares, enzimas pancreáticas) para o esôfago e órgãos adjacentes<sup>81-85</sup>. Para que exista refluxo e para que este leve à doença, deve haver prejuízo dos mecanismos anti-refluxo ou de defesa da mucosa esofágica ou órgãos adjacentes<sup>83,85-87</sup>. Para tal, são importantes as seguintes condições fisiopatológicas:

- a) Situação anatômica do esôfago, representada por sua entrada oblíqua no hiato<sup>88</sup>;
- b) Presença de esôfago intra-abdominal que faz com que aumentos de pressão na cavidade abdominal se transmitam diretamente ao esôfago distal, evitando o aparecimento de diferença de pressão entre o abdome e o tórax<sup>89</sup>;
- c) Pinçamento esofágico pelas fibras do pilar direito do diafragma, formando um verdadeiro esfíncter esofágico externo, o que leva a aumento de pressão em nível do esfíncter inferior do esôfago, quando há incremento da pressão intra-abdominal dificultando o refluxo<sup>89,90</sup>;
- d) Esfíncter esofágico inferior, principalmente através de relaxamentos transitórios, os quais são caracterizados pela falta de relação com a deglutição e, quando comparados com indivíduos saudáveis, ocorrem em maior frequência e com duração mais prolongada em pacientes com DRGE<sup>91</sup>;

- 
- e) Pressão basal esfínteriana diminuída, principalmente nos casos mais graves<sup>92</sup>;
  - f) Depuração esofágica prejudicada por falta de saliva, que possui efeito tampão e principalmente mecânico, “lavando” o material refluído, desse modo impedindo que este permaneça em contato com a mucosa do esôfago por tempo prolongado<sup>93</sup>;
  - g) Depuração esofágica prejudicada por alteração da motilidade esofágica<sup>93</sup>;
  - h) Retardo do esvaziamento gástrico, o que faz com que aumente a incidência de relaxamentos do esfíncter inferior esofágico, devido à distensão do fundo gástrico<sup>94-96</sup>;
  - i) Presença de hérnia hiatal, situação em que pode ocorrer a perda do efeito protetor dado pela presença de esôfago intra-abdominal e pelo pinçamento diafragmático, promovendo o fenômeno do “re-refluxo” e incremento dos relaxamentos transitórios<sup>97,98</sup>;
  - j) Diminuição da resistência das células da mucosa esofágica, por mecanismos intrínsecos ou deficiência de secreção de bicarbonato<sup>99</sup>.

O *Hp* pode, teoricamente, interferir na fisiopatologia e tratamento da DRGE, por meio do aumento ou diminuição dos fatores agressores à mucosa esofágica, ou alterando de alguma maneira os fatores anti-refluxo acima mencionados<sup>83,100</sup>.

Tal interferência passou a ser cogitada ao se notar, especialmente em países desenvolvidos, diminuição progressiva da incidência e conseqüente

---

redução da prevalência da bactéria, associada ao decréscimo de úlceras duodenais e gástricas e, por outro lado, elevação na incidência de DRGE e suas complicações (esôfago de Barrett e adenocarcinoma do esôfago distal)<sup>100,101</sup>. Labenz et al.<sup>102</sup> apresentaram trabalho pioneiro que alavancou a idéia de que o *Hp* poderia interferir na fisiopatologia da DRGE, relatando maior incidência de DRGE em pacientes ulcerosos duodenais após erradicação do *Hp*, quando comparados a indivíduos em que a bactéria não havia sido erradicada. Questionou-se se, de fato, o *Hp* exercia efeito protetor para o esôfago e deletério para estômago e duodeno. A pesquisa de Labenz et al.<sup>102</sup> deu origem a várias outras que confirmam<sup>103-105</sup> e contradizem esta hipótese<sup>106-111</sup>.

Se o *Hp* constitui efetivamente um “protetor” do esôfago, seria esta proteção maior quanto mais agressiva a bactéria? Vicari et al.<sup>112</sup> sugerem que sim, mostrando haver uma tendência de maior prevalência bacteriana em indivíduos saudáveis do que aqueles com DRGE, notando ainda que em pacientes com DRGE de intensidade mais leve, a prevalência de cepas mais agressivas, *cagA+*, era maior do que aqueles com DRGE mais grave. Loffeld et al.<sup>113</sup>, Warburton-Timms et al.<sup>114</sup> e, em nosso meio, Pereira-Lima et al.<sup>115</sup> e Queiroz et al.<sup>116</sup> obtiveram resultados semelhantes.

A questão-chave no estudo do *Hp* consiste em esclarecer como a presença deste microorganismo pode estar associada a tão diferentes evoluções<sup>117</sup>. Além da capacidade individual de produzir mais ou menos ácido, a reação inflamatória diante da infecção pelo o *Hp*, pode também determinar a evolução da infecção<sup>66</sup>.

---

Sabemos que a presença do *Hp* facilita a resposta terapêutica quando do uso de inibidores da bomba protônica (IBP)<sup>118-123</sup>. Este fenômeno ocorre, provavelmente, devido a fatores relacionados à bactéria e ao próprio hospedeiro. As variáveis mais estudadas, que tentam explicar a melhor eficácia dos IBP em indivíduos *Hp*<sup>+</sup> são: *inflamação crônica*, ou mesmo atrofia do corpo gástrico que leva à menor produção ácida pela mucosa oxíntica e presença de *urease* bacteriana que eleva o pH ao redor da bactéria.

Outros fatores, entretanto, merecem também ser considerados:

- a) Gastrite de corpo moderada pode estar relacionada com perda de receptores muscarínicos do tipo M3 que mediam a secreção clorídrico péptica, deixando, assim de estimular células G, células enterocromafins (ECL) e parietais<sup>124</sup>;
- b) A formação de aminas voláteis pelo *Hp*, associadas à perda de bicarbonato pela mucosa inflamada<sup>125</sup> e eventual refluxo duodenal (alcalino)<sup>126</sup>, que podem elevar o pH intragástrico, inclusive durante a noite, fazendo com que indivíduos infectados tenham menos escape ácido noturno do que os não infectados<sup>118,119,121,123,125,127</sup>;
- c) É aventada a possibilidade de efeito do *Hp* sobre a motilidade gástrica, podendo levar o esvaziamento gástrico mais rápido do ácido produzido, embora os dados neste particular sejam controversos<sup>119</sup>;
- e) Recentemente ainda, o *Hp* tem sido relacionado com a expressão de leptina e grelina, hormônios que controlam apetite e saciedade. A leptina é produzida pelo tecido adiposo e por células parietais e principais,



levando a saciedade, por efeito direto sobre o hipotálamo, aumentando gasto energético e reduzindo secreção clorídrico-péptica e de gastrina<sup>128</sup>. A grelina é produzida pelas células oxínticas e liberada no jejum, sendo suprimida pela alimentação e pela própria leptina<sup>129</sup>. Em ratos, a grelina leva à diminuição do gasto de energia e aumento da secreção péptica<sup>130</sup>. Leptina gástrica é maior em indivíduos *Hp* positivos do que em negativos, diminuindo seus níveis quando a bactéria é erradicada<sup>128</sup>. A grelina tende a apresentar comportamento oposto. Parece haver uma tendência ao aumento do índice de massa corpórea em populações que a prevalência do *Hp* vem caindo<sup>129</sup>. A relação entre *Hp*, grelina e leptina necessita ser melhor estudada<sup>23</sup>.

Teoricamente, bactérias mais virulentas, *cagA+*, levariam à exacerbação dos fatores bacterianos, com maior resposta inflamatória pelo hospedeiro, podendo facilitar ainda mais a resposta à terapia com IBP, quando comparadas com cepas menos virulentas, *cagA-*. Tal fenômeno não foi ainda abordado na literatura, sendo neste sentido proposto o presente estudo.

**2**

---

**OBJETIVOS**

Avaliar a influência do *Hp* e suas cepas *cagA* positivas (*cagA+*) e *cagA* negativas (*cagA-*), da gastrina sérica e da histopatologia gástrica, na cicatrização esofágica de indivíduos com esofagite erosiva, quando tratados com um inibidor da bomba protônica.

**3**

---

**CASUÍSTICA E MÉTODOS**

### 3.1 CASUÍSTICA

---

#### Critérios de seleção

---

Foram estudados 83 pacientes, de ambos os sexos, com diagnóstico de esofagite erosiva graus I e II, segundo a classificação de Savary-Miller modificada<sup>131</sup>. Os pacientes se achavam matriculados no Hospital das Clínicas no ambulatório do Grupo de Esôfago e Motilidade da Disciplina de Gastroenterologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O estudo foi conduzido, segundo os preceitos da Declaração de Helsinque, tendo os pacientes assinado Consentimento Livre e Esclarecido, após tomar conhecimento da natureza do estudo e aquiescido em participar do mesmo. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e pela Comissão de Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Cappesq).

Os critérios de inclusão foram os seguintes:

- 1) Presença de esofagite erosiva graus I e II pela classificação de Savary-Miller, modificada à endoscopia digestiva alta (EDA);

- 2) Idade entre 18 e 75 anos;
- 3) Presença de sintomas sugestivos de DRGE, típicos e atípicos, como: pirose e regurgitação, tosse, rouquidão, laringite, ronco, dor torácica não coronariana;
- 4) Concordância em participar do estudo.

Os critérios de exclusão foram:

- 1) História de alergia ou hipersensibilidade aos IBP;
- 2) Cirurgia prévia do trato digestório superior;
- 3) Presença de comorbidades graves (neoplasias, doenças do colágeno, diabetes mellitus, distúrbios tiroideanos) ou que necessitem de medicamentos que possam interferir na fisiopatologia da DRGE ou na resposta aos IBP como: beta-bloqueadores, bloqueadores do canal de cálcio, antidepressivos tricíclicos, nitratos, anticolinérgicos;
- 4) Pacientes do sexo feminino em idade fértil, sem uso de método contraceptivo;
- 5) Grávidas;
- 6) Uso de antibióticos, imunoterápicos, IBP ou bloqueadores dos receptores H<sub>2</sub> da histamina nos 30 dias que antecederam a inclusão no estudo;
- 7) Pacientes que, a critério do médico investigador, não tenham condições físicas ou mentais de participação no estudo.

---

## 3.2 MÉTODOS

---

### 3.2.1 Protocolo de estudo

---

Pacientes com história sugestiva de refluxo gastroesofágico ou com queixa dispéptica que motivasse solicitação de EDA, após concordância com os critérios de inclusão e assinatura do termo de consentimento informado, eram submetidos a exame endoscópico inicial (EDA 1).

Uma vez caracterizada a presença de esofagite erosiva grau I ou II eram colhidos fragmentos de mucosa gástrica para urease e realização de exame histopatológico. Ao término do exame endoscópico eram obtidas amostras de sangue para dosagem de gastrina sérica, seguindo-se fornecimento de um IBP, pantoprazol 40 mg (Pantozol®, Altana Pharma Ltda.), prescrito na posologia de uma vez ao dia antes do almoço, por três semanas.

Após este período, os pacientes retornavam ao ambulatório, onde eram novamente avaliados e conferido o número de comprimidos remanescentes. A seguir, era fornecido o restante dos comprimidos para mais três semanas. Ao término das seis semanas de tratamento, os participantes retornavam ao ambulatório para nova avaliação médica, conferência dos comprimidos remanescentes e realização de EDA final (EDA 2), avaliando-se se houve ou não cicatrização completa das erosões.

---

### 3.2.2 Exame endoscópico

---

A EDA era sempre realizada pelo mesmo examinador, conforme descrição a seguir. Os pacientes se apresentavam em jejum de oito horas. Inicialmente recebiam 2 ml de dimeticona diluídos em 10 ml de água por via oral. A seguir, era realizada anestesia tópica da orofaringe com aplicações de “spray” de xilocaína a 10% e administrada solução IV, contendo diazepam (de 2,5 a 5,0 mg) e meperidina (de 30 a 50 mg), para fins de sedação.

Foram utilizados aparelhos de videoendoscopia da marca Olympus, modelos GIF 100-130-V. Os pacientes eram posicionados em decúbito lateral esquerdo e o aparelho introduzido sob visão direta. A seguir, iniciava-se o exame endoscópico sistematizado do esôfago, estômago e duodeno. Durante o procedimento endoscópico eram recolhidas biópsias de antro e corpo, assim distribuídas: quatro do antro (duas da grande curvatura e duas da parede anterior) e quatro de corpo (duas da grande curvatura e duas da parede anterior).

Dois fragmentos de cada localização (antro e corpo) eram separados para análise histológica e dois para teste da urease e genotipagem das cepas de *Hp*, quando presentes. A leitura do teste da urease era feita até 24 horas após a coleta de material. Nos casos positivos, procedia-se a tipagem da bactéria.



---

### 3.2.3 Classificação endoscópica da DRGE

---

No presente estudo foi utilizada classificação de Savary-Miller modificada<sup>131</sup>.

Grau I - indivíduos com uma ou mais erosões ovaladas ou lineares em uma única prega longitudinal.

Grau II - indivíduos com erosões em diferentes pregas longitudinais, confluentes ou não, mas que não ocupam toda a circunferência do órgão.

Grau III - erosões confluentes que se estendem por toda a circunferência do esôfago.

Grau IV - lesões crônicas: úlceras e estenose, isoladas ou associadas às lesões nos graus I e III.

Grau V - epitélio colunar em continuidade com a linha Z, circunferencial ou não, de extensão variável, associado ou não a lesões de graus I a IV.

### 3.2.4 Teste da urease

---

Dois fragmentos do antro e dois fragmentos do corpo gástricos eram inseridos dentro de um tubo estéril, contendo solução reagente preparada em nosso serviço, conforme protocolo<sup>132</sup> por meio da dissolução em água destilada até um volume final de 100 ml e adição das seguintes substâncias: 0,010 g extrato de levedura; 0,0091 g  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ; 0,0095 g  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ;

---

2 g de uréia; 15 gotas de vermelho fenol 0,5%. O pH da solução era ajustado para 6,9.

O reagente para urease era esterilizado por filtração e, a seguir, dispensado em tubos com alíquotas de 0,5 ml que eram armazenados a  $-20^{\circ}\text{C}$ <sup>132</sup>.

Na presença de *Hp* nos fragmentos em estudo, a uréia era desdobrada em amônia e gás carbônico, provocando elevação do pH da solução. Neste caso o vermelho fenol, que possui coloração amarelada em pH ácido, passa a apresentar cor lilás em pH alcalino<sup>132</sup>.

### 3.2.5 Extração do DNA

---

Após leitura dos tubos para o teste da urease, estes eram armazenados a  $4^{\circ}\text{C}$  até a extração do ácido desoxirribonucléico (DNA). Com este propósito, todo o conteúdo dos tubos, inclusive os fragmentos de biópsias, era submetido a processo de centrifugação com 15000 rpm por 25 minutos. O sobrenadante era descartado e o restante ressuspensionado com SEDTA (50mM ácido etilenodiaminotetracético 0,1 M NaCl) 300  $\mu\text{l}$ , dodessulfato de sódio (SDS) a 10% 30  $\mu\text{l}$  e proteinase K (10 mg/ml) 15  $\mu\text{l}$ . O próximo passo consistia na incubação por uma noite à temperatura de  $37^{\circ}\text{C}$ . Após este período era acrescentado NaCl 5 M (volume de 166  $\mu\text{l}$ ), sendo o tubo agitado manualmente por 15 segundos, após o que se procedia à centrifugação a 15000 rpm por 15 minutos. Ao término do processo era acrescentado etanol absoluto

---

gelado ao sobrenadante (duas vezes o seu volume), sendo novamente incubado por uma noite a  $-20^{\circ}\text{C}$ . Nova centrifugação era finalmente realizada a 15000 rpm por 20 minutos, após a qual se procedia à lavagem do “botão” de DNA com álcool a 70% quatro vezes e álcool a 100% uma vez. O “botão” de DNA era ressuspensão com água destilada estéril em volume de  $30\ \mu\text{l}$ <sup>133</sup> e encaminhado para reação em cadeia da polimerase<sup>134</sup>.

### 3.2.6 Reação em cadeia da polimerase (PCR) \_\_\_\_\_

É necessária a ampliação do material genômico obtido para a correta identificação do genótipo bacteriano. Isto é conseguido através do método de PCR<sup>135</sup>. DNA genômico (1,2-6,0  $\mu\text{g}$ ) era usado como molde em um volume de 25  $\mu\text{l}$ , contendo 20 mmol Tris-HCl (pH 8,4); 50 mM KCl ; 2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 50 pmol de cada “primer”; 200  $\mu\text{mol}$  de cada dNTP e 2,0 U de *Taq* DNA polimerase (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, EUA).

A PCR foi realizado em um sistema GeneAmp 2400 (Perkin Elmer, Branchburg, NJ, EUA). Após desnaturação inicial a  $94^{\circ}\text{C}$  por 5 minutos, a amplificação era realizada em 27 ciclos de  $94^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos,  $53^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos e  $72^{\circ}\text{C}$  por 30 segundos, seguidos de 7 minutos de extensão a  $4^{\circ}\text{C}$  no infinito. O controle positivo da reação de PCR foi o kit lambda Gene Amp<sup>®</sup> (Perkin Elmer, Branchburg, NJ, EUA). O controle negativo foi realizado, excluindo o DNA genômico de Hp em um dos microtubos da reação.

O jogo de oligonucleotídeos P1 e P2 (que amplificam a região de gênica que codifica o antígeno presente em todas as cepas de *Hp*) foi empregado para indicar a presença da bactéria na biópsia gástrica antes de se realizar a genotipagem. As condições de amplificação de P1 e P2 foram: desnaturação inicial a 94°C por 5 minutos, seguida de 40 ciclos a 93°C por um minuto, 57°C por 2 minutos e 70°C por 2 minutos. A extensão final a 70°C era de 10 minutos e 4°C no infinito. A seqüência dos oligonucleotídeos empregados está apresentada na Tabela 1.

**Tabela 1 - Oligonucleotídeos usados para a genotipagem das cepas de *Helicobacter pylori***

REGIÃO	NOME	SEQÜÊNCIA DOS OLIGONUCLEOTÍDEOS	DIMENSÃO DOS PARES DE BASES
m1	VA3-F	5'-GGTCAAAATGCGGTCATGG-3'	290 pb
	VA3-R	5'-CCATTGGTACCTGTAGAAAC-3'	
m2	VA4-F	5'-GGAGCCCCAGGAAACATTG-3'	352 pb
	VA4-R	5'-CATAACTAGCGCCTTGCAC-3'	
s1a	SS1-F	5'-GTCAGCATCACACCGCAAC-3'	190 pb
	VA1-R	5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'	
s1b	SS3-F	5'-AGCGCCATACCGCAAGAG-3'	187 pb
	VA1-R	5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'	
s2	SS2-F	5'-GCTAACACGCCAAATGATCC-3'	199 pb
	VA1-R	5'-CTGCTTGAATGCGCCAAAC-3'	
cagA	CAG-1	5'-AGACAACTTGAGCGAGAAAG-3'	320 pb
	CAG-2	5'-TATTGGGATTCTTGGAGGCG-3'	
Ag	P1	5'-TGGCGTGTCTATTGACAGCGAGC-3'	298 pb
	P2	5'-CGTGCTGGGCATACTTCACCATG-3'	

Ag: seqüência de gene que codifica antígeno de 26KDa espécie específico de *Helicobacter pylori*.

---

### 3.2.7 Análise dos produtos da PCR

---

Cinco microlitros de cada mistura de PCR eram separados por eletroforese em gel de agarose a 2% (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, EUA) e corados por brometo de etídio 10 mg/ml. O tampão TAE (0,04M Tris-acetato 0,001M EDTA) foi utilizado para a “corrida” e preparo do gel de agarose. Marcador da dimensão de DNA de 50 pares de base (pb) (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, EUA) foi empregado para indicar a magnitude dos produtos de PCR obtidos. O tampão de aplicação das amostras foi preparado no Laboratório de Provas Funcionais do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (0,25% azul de bromofenol, 0,25% xileno cianol e 40% de sacarose em água destilada)<sup>136</sup>.

### 3.2.8 Gastrinemia

---

Imediatamente após a inclusão dos pacientes no estudo era procedida a coleta de sangue. Amostras de soro eram conservadas a 0°C até análise de gastrina sérica por radioimunoensaio<sup>137</sup>. Foram considerados normais valores até 115 pg/ml, de acordo com os valores do Laboratório Central do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

---

### 3.2.9 Exame histopatológico

---

Imediatamente após a obtenção das biópsias de antro e corpo gástricos durante a EDA 1, estas eram colocadas em recipiente contendo formol e encaminhadas para exame histopatológico no Serviço de Patologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, com informações sobre sua localização (antro ou corpo). As lâminas eram preparadas, conforme rotina convencional do serviço, coradas pela hematoxilina-eosina (HE) e analisadas sempre pelo mesmo patologista.

Os diagnósticos foram dados de acordo com a classificação de Houston (revisão da classificação de Sydney)<sup>138</sup>, considerando-se *gastrite crônica inativa* quando da presença de linfócitos em lâmina própria acima do esperado (dois a cinco linfócitos por campo ou dois a três linfócitos interfoveolares em aumento de 40 vezes)<sup>138</sup>. A existência de plasmócitos foi considerada como indicador de inflamação *crônica inativa recente*<sup>138</sup>. A presença de neutrófilos foi considerada como marcador de atividade inflamatória (*gastrite ativa*)<sup>138</sup>. A perda de tecido glandular foi considerada como marcador de *atrofia da mucosa gástrica*<sup>138</sup>.

**4**

**ESTATÍSTICA**

---

---

O presente estudo consistiu na análise de 83 pacientes, provenientes do ambulatório do Grupo de Esôfago e Motilidade da Disciplina de Gastroenterologia Clínica do Departamento de Gastroenterologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de julho de 2001 a outubro de 2003. Todos eles com esofagite erosiva grau I ou II da classificação de Savary-Miller modificada, sendo acompanhados de maneira prospectiva, controlada por um período de seis semanas e avaliados quanto à cicatrização esofágica após tratamento com pantoprazol.

As variáveis estudadas foram: exame histopatológico de antro e corpo gástricos, gastrinemia, ausência ou presença do *Hp* e suas respectivas cepas (*cagA+* e *cagA-*), grau de esofagite na EDA 1 e idade dos pacientes.

As variáveis foram apresentadas descritivamente em tabelas, contendo frequências absolutas (n) e relativas (%); a associação dessas variáveis foi avaliada com:

- a) Teste do Quiquadrado: quando de amostras não pareadas de distribuição não normal;
- b) Teste t de Student: quando de amostras não pareadas e de distribuição aproximadamente normal;
- c) Análise de variância: três ou mais amostras não pareadas, com distribuição normal<sup>139</sup>.

Foram considerados significantes valores de  $p \leq 0,05$ .



5

**RESULTADOS**

---

---

A amostra foi constituída por 83 pacientes (Anexo), 44 (53,0%) mulheres e 39 (47,0%) homens (Tabela 2). A idade dos pacientes variou entre 21 e 74 anos, com média de  $48,8 \pm 13,0$  anos (Tabela 3).

Dos 83 casos, 39 (47,0%) se mostravam negativos para a presença de *Hp* (*Hp*-), 19 (22,9%) apresentavam *Hp* (*Hp*+) com gene *CagA* presente (*CagA*+), 21 (25,3%) com gene *CagA* ausente (*CagA*-) e quatro casos (4,8%) não foram avaliados (Anexo, n°: 54, 69, 73, 82).

Um paciente com teste de urease positivo para presença da bactéria, confirmada pelo exame histológico, porém com PCR negativo, o que impediu a identificação da cepa (Anexo, n°: 82).

Um paciente com teste da urease negativo e exame histológico positivo, também não sendo possível sua tipagem (Anexo, n° : 54).

Quatro pacientes não foram acompanhados pelos seguintes motivos: dois (Anexo, n°: 9, 10) não retornaram para a EDA 2; dois (Anexo, n°: 42, 69) apresentaram efeitos adversos (cefaléia e cólicas abdominais com diarreia, respectivamente) atribuídos ao medicamento utilizado, os quais regrediram com a sua suspensão.

Por ocasião da EDA 1, 29 pacientes (34,9%) apresentaram esofagite grau I e 54 (65,1%) grau II (Tabela 4). Na EDA 2, após seis semanas de

tratamento, 45 (54,2%) apresentaram-se normais. Foi constatado esofagite grau I em 21 (25,3%) e grau II em 11 (13,3%) (Tabela 10). Não realizaram a segunda endoscopia, pelos motivos expostos acima, seis pacientes (7,2%) (Anexo, nº: 9, 19, 42, 50, 69, 73).

O exame histopatológico antral demonstrou 17 casos (20,5%) normais, 58 (69,9%) com gastrite e 2 (2,4%) com atrofia (Anexo, nº: 1, 38) (Tabela 5). Em seis pacientes (7,2%) não se conseguiu material por falha na obtenção das biópsias (Anexo, nº: 27, 41, 42, 69, 73, 81).

O exame histopatológico da mucosa gástrica do corpo demonstrou 34 casos (41,0%) normais e 44 (53,0%) com presença de gastrite (Tabela 6); em 5 (6,0%) não se conseguiu material por falha na obtenção das biópsias (Anexo, nº: 27, 41, 42, 73, 81).

As amostras de gastrina de 75 pacientes foram analisadas, com resultados que variaram de 24,6 a 121,9 pg/ml, com média de 59,8 pg/ml e desvio padrão (dp) = 21,6 (Tabela 7). Não foi possível determinar a gastrina sérica de oito pacientes (Anexo, nº : 1, 8, 10, 16, 30, 50, 71, 81) por problemas técnicos.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de estudo (*Hp-*, *Hp+cagA+* e *Hp+cagA-*), quanto à distribuição por sexo ( $p = 0,32$ ) (Tabela 2).

**Tabela 2 - Distribuição da amostra, conforme sexo e cepa de *Helicobacter pylori* (Hp)**

SEXO	Hp -		Hp +			
			cagA+		cagA-	
	n	%	n	%	n	%
Feminino	17	43,6	12	63,2	12	57,1
Masculino	22	56,4	7	36,8	9	42,9
TOTAL	39	100	19	100	21	100

Teste do Quiquadrado:  $p = 0,32$

Obs: quatro pacientes não puderam ser avaliados quanto à ilha de patogenicidade.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos de estudo quanto à média de idade dos pacientes ( $p = 0,49$ ) (Tabela 3).

**Tabela 3 - Distribuição da amostra, conforme idade e cepa do *Helicobacter pylori* (Hp) e idade (anos)**

GRUPO	N	MÉDIA	DP	MÍNIMO	MÁXIMO
Hp -	39	50,7	11,8	23	75
Hp+cagA+	19	49,6	13,7	24	74
Hp+cagA-	21	48,9	13,7	21	68

Análise de variância:  $p = 0,49$

Na EDA 1 não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de estudo quanto à gravidade da esofagite ( $p = 0,55$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4 - Distribuição da amostra, segundo cepa de *Helicobacter pylori* (Hp) e classificação endoscópica das esofagites (Savary-Miller modificada) na EDA 1**

EDA 1	Hp -		Hp+cagA+		Hp+cagA-	
	n	%	n	%	n	%
Grau I	14	35,9	5	26,3	9	42,9
Grau II	25	64,1	14	73,7	12	57,1
TOTAL	39	100,0	19	100,0	21	100,0

Teste do Quiquadrado:  $p = 0,55$

Foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos de estudo quanto aos resultados do exame histológico antral ( $p = 0,01$ ). O grupo Hp- apresentou proporção de casos sem gastrite (ativa e inativa) 13 casos (35,1%), significativamente maior do que os grupos com Hp+CagA+ 2 casos (11,1%) e CagA- 3 casos (10,0%) (Tabela 5).

**Tabela 5 - Distribuição da amostra, segundo análise histológica do antro gástrico e cepas de *Helicobacter pylori* (Hp)**

EXAME HISTOPATOLÓGICO ANTRAL	Hp -		Hp+cagA+*		Hp+cagA-*	
	n	%	n	%	n	%
Com gastrite§	24	64,9	16	88,9	17	90,0
Sem gastrite	13	35,1	2	11,1	3	10,0
TOTAL	37	100,0	18	100,0	20	100,0

Teste do Quiquadrado :  $p = 0,01^*$

§: com gastrite = presença de gastrite ativa e inativa e atrofia.

Foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo quanto aos resultados do exame histológico de corpo ( $p = 0,001$ ). O grupo *Hp-* apresentou proporção de casos sem gastrite (ativa e inativa) (64,9%), significativamente maior do que os grupos com *Hp+* (27,8% e 20,0%, respectivamente para os grupos com *cagA+* e *cagA-*) (Tabela 6).

**Tabela 6 - Distribuição da amostra, segundo análise histológica do corpo gástrico e cepas de *Helicobacter pylori* (*Hp*)**

EXAME HISTOPATOLÓGICO DO CORPO	<i>Hp -</i>		<i>Hp+cagA+*</i>		<i>Hp+cagA-*</i>	
	n	%	n	%	n	%
Com gastrite <sup>§</sup>	13	35,1	13	72,2	16	80,0
Sem gastrite	24	64,9	5	27,8	4	20,0
TOTAL	37	100,0	18	100,0	20	100,0

Teste do Quiquadrado :  $p = 0,001^*$

§: com gastrite = presença de gastrite ativa e inativa e atrofia.

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de estudo quanto à média de gastrinemia dos pacientes ( $p = 0,85$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7 - Gastrinemia, segundo cepas de *Helicobacter pylori* (*Hp*)**

GRUPO	GASTRINEMIA (pg/ml)				
	Média	DP	Mínimo	Máximo	n
<i>Hp-</i>	56,0	21,3	26,7	121,9	33
<i>Hp+cagA+</i>	62,2	21,8	24,6	101,6	18
<i>Hp+cagA-</i>	61,9	21,1	25,8	96,3	20

Análise de variância:  $p = 0,85$

Na EDA 2 foi caracterizada diferença estatisticamente significativa entre os grupos de estudo ( $p = 0,05$ ), com relação à cicatrização da mucosa esofágica. O grupo *Hp-* apresentou proporção de casos com esofagite (55,6%) significativamente maior do que os grupos *Hp+* (26,3% e 30%, respectivamente para os grupos *cagA+* e *cagA-*) (Tabela 8).

**Tabela 8 - Cicatrização esofágica após o tratamento, de acordo com a cepa de *Helicobacter pylori* (*Hp*)**

EDA 2	<i>Hp -</i>		<i>Hp+cagA+*</i>		<i>Hp+cagA-*</i>	
	n	%	n	%	n	%
Grau I	16	44,4	14	73,7	14	70,0
Grau II	20	55,6	5	26,3	6	30,0
TOTAL	36	100,0	19	100,0	20	100,0

Teste do Quiquadrado:  $p = 0,05^*$

Não foram encontradas diferença estatisticamente significantes entre a média de idade dos pacientes e resposta terapêutica ( $p = 0,14$ ) (Tabela 9).

**Tabela 9 - Cicatrização esofágica, de acordo com a idade**

EDA 2	IDADE (anos)				
	Média	DP	Mínimo	Máximo	n
Normal	52,3	11,7	24	75	45
Com esofagite	48,2	12,7	23	69	32

Análise de variância:  $p = 0,14$

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os resultados da EDA 1 e resposta terapêutica ( $p = 0,43$ ) (Tabela 10).

**Tabela 10 - Cicatrização esofágica, de acordo com o resultado da EDA 1**

EDA 1	EDA 2			
	Normal		Com Esofagite	
	n	%	n	%
Grau I	18	40,0	10	31,3
Grau II	27	60,0	22	68,8
TOTAL	45	100,0	32	100,0

Teste do Quiquadrado:  $p = 0,43$

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com ou sem gastrite de corpo e resposta terapêutica ( $p = 0,72$ ) (Tabela 11).

**Tabela 11 - Cicatrização esofágica, de acordo com o exame histopatológico do corpo gástrico**

EXAME HISTOPATOLÓGICO DO CORPO	EDA 2			
	Normal		Com Esofagite	
	n	%	n	%
Com gastrite§	30	69,8	23	74,2
Sem gastrite	13	30,2	8	25,8
TOTAL	43	100,0	31	100,0

Teste do Quiquadrado:  $p = 0,72$

§: com gastrite = presença de gastrite ativa e inativa e atrofia.



Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes com ou sem gastrite antral e resposta terapêutica ( $p = 0,53$ ) (Tabela 12).

**Tabela 12 - Cicatrização esofágica, de acordo com o exame histopatológico do antro gástrico**

EXAME HISTOPATOLÓGICO ANTRAL	EDA 2			
	Normal		Com Esofagite	
	n	%	n	%
Com gastrite <sup>§</sup>	32	74,4	25	80,6
Sem gastrite	11	25,6	6	19,4
TOTAL	43	100,0	31	100,0

Teste do Quiquadrado:  $p = 0,53$

§: com gastrite = presença de gastrite ativa e inativa e atrofia.

Foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre a média de gastrinemia ( $p = 0,02$ ) e resposta terapêutica. O grupo com EDA 2 normal apresentou média de gastrinemia significativamente maior do que o grupo com EDA 2 com permanência de esofagite erosiva (Tabela 13).

**Tabela 13 - Cicatrização esofágica, de acordo com a gastrinemia**

EDA 2	GASTRINEMIA (pg/ml)				
	Média	DP	Mínimo	Máximo	n
Normal	63,1	20,8	34,8	121,9	42
Com esofagite	51,3	19,7	24,6	101,6	28

Teste t de Student:  $p = 0,02^*$

**6**

**DISCUSSÃO**

---

---

A DRGE é afecção bastante prevalente em nosso meio, do mesmo modo que o *Hp*<sup>140</sup>. Este último, como já comentado, pode levar a uma série de alterações do ponto de vista secretor e motor, envolvendo basicamente a mucosa gastroduodenal. Como a DRGE é enfermidade péptico-motora, a associação entre estas duas variáveis merece ser estudada<sup>141</sup>.

Nossa amostra foi composta de população proveniente do ambulatório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, tornando-a bastante representativa da população brasileira, devido à sua grande heterogeneidade de raças e classes sociais. Os grupos que compuseram o presente estudo foram bastante homogêneos, sem diferença significativa quanto idade, sexo e grau de esofagite por ocasião da realização do primeiro exame endoscópico.

A DRGE pode ter apresentação clínica variável, com manifestações esofágicas típicas e atípicas<sup>141</sup>. Quando presentes, as erosões no esôfago distal tornam o diagnóstico desta enfermidade mais fidedigno, facilitando o acompanhamento da resposta terapêutica, no que tange ao aspecto endoscópico. As esofagites erosivas mais leves, como graus I e II da classificação de Savary-Miller modificada, são as mais prevalentes<sup>142</sup>.

---

O Consenso Brasileiro da DRGE recomenda o tratamento desta afecção com IBP por 6 a 12 semanas<sup>81</sup>. Optamos por utilizar o pantoprazol 40 mg ao dia, por um período de seis semanas<sup>142</sup>.

Como já observado, a presença de gastrite, sua intensidade e localização podem interferir na resposta terapêutica aos IBP<sup>118-121,123,143-146</sup>. Assim, optamos em nosso estudo, pela obtenção de biópsias gástricas, especificamente de antro e corpo, já que a gastrite antral está relacionada com aumento da gastrinemia e conseqüente hipersecreção<sup>143</sup> e gastrites de corpo e fundo, por outro lado, costumam estar relacionadas com menor produção ácida pela mucosa oxíntica, ou seja, hipossecreção<sup>143</sup>. Na análise inicial da população estudada, observamos no grupo *Hp*- presença de gastrite antral em 64,9% e gastrite de corpo em 35,1%, significativamente menor do que os grupos com *Hp*, respectivamente, 88,9% *cagA*+, 90,0% *cagA*- no antro e 72,2% *cagA*+, 80,0% *cagA*- no corpo. Este fato era esperado, já que sabidamente a bactéria provoca ocorrência de gastrite crônica ativa em quase todos os hospedeiros<sup>138</sup>. Vale comentar, entretanto, que não é habitual o encontro de gastrite em proporção tão elevada em pacientes sem *Hp*<sup>138</sup>. A análise histológica mostrou que os pacientes *Hp*- com inflamação em antro e/ou corpo apresentaram gastrite crônica inativa, não tendo sido encontrado infiltrado neutrofílico nessas amostras. A gastrite inativa pode traduzir tratamento prévio do *Hp* um ano ou mais, precedendo a biópsia ou mesmo uso de fármacos lesivos para mucosa gástrica, tais como antiinflamatórios não esteróides<sup>138,147,148</sup>. Após o tratamento instituído não observamos influência

---

da presença de gastrite antral ou de corpo na cicatrização da mucosa esofágica. Seria esperado que os pacientes que apresentassem gastrite de corpo, respondessem melhor ao IBP<sup>100</sup>.

Sabemos que para haver esofagite há necessidade da presença de fatores de agressão da mucosa esofágica (ácido clorídrico e pepsina), fazendo com que seja rara a presença de gastrite muito intensa ou mesmo atrofia gástrica em pacientes com esofagite erosiva<sup>144</sup>, que é justamente a população estudada. Em nossa amostra apenas dois pacientes apresentavam atrofia e, mesmo assim, de antro (Anexo, n°: 2, 38).

Outro fator a ser considerado é o tipo de reação imune que predomina em nosso meio.

A resposta do hospedeiro, mais especificamente, seu componente Th1, é fato essencial na patogênese da infecção pelo *Hp*<sup>23,149</sup>. Esta reação imune Th1 tende a ser mais agressiva e relacionada com o aparecimento de lesão gástrica<sup>58</sup>. Em indivíduos que fazem uso de ciclosporina ou em mulheres grávidas, estados tipicamente de predominância de resposta Th2, é mais difícil o aparecimento de doença ulcerosa secundária ao *Hp*<sup>23</sup>. Uma hipótese para a falta de doenças associadas a esta bactéria na África, apesar de alta prevalência bacteriana, seria o predomínio de resposta imune Th2 em negros africanos, provavelmente facilitada por infestações helmínticas ou predisposição genética induzida pela malária<sup>150,151</sup>. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, especialmente na população avaliada neste estudo, o padrão da resposta do hospedeiro tenderia a ser parecido com a do africano,

---

já que são comuns infestações helmínticas em nosso meio, além da presença de número elevado de pacientes com ascendência africana. Tais fatos poderiam levar a menor inflamação fúndica, mesmo com cepas mais agressivas (*cagA+*), diminuindo pouco sua capacidade secretora.

Existem ainda outras variáveis que controlam a resposta imune. Um exemplo importante com relação à capacidade genética de promover maior ou menor inflamação é o gene *IL-1beta*. Este codifica a produção de IL-1(beta) de maneira polimórfica, isso é, podendo em um grupo de pacientes levar a grande produção de IL-1(beta) e em um outro uma baixa produção<sup>66,117</sup>. Tal citocina tem sua liberação condicionada à infecção pelo *Hp*, é profundamente pró-inflamatória e é o mais potente inibidor da secreção clorídrico péptica que conhecemos, sendo cerca de 100 vezes mais potente que o omeprazol e 6000 vezes mais potente que a cimetidina<sup>117,152</sup>. Outros genes também têm sido investigados como o *TNF-A* relacionado com os níveis de TNF(alfa), que produz efeitos semelhantes à IL-1(beta)<sup>117</sup>.

Especula-se que a infecção pelo *Hp* leve a uma vigorosa resposta inflamatória com produção de IL-1(beta)/TNF(alfa), o que pode ser benéfico inicialmente. O potente efeito anti-secretor pode levar, contudo, à extensão da infecção, produzindo maior lesão mucosa da região do corpo gástrico, área geralmente mais protegida devido à grande produção de ácido clorídrico, o que se reflete posteriormente em atrofia da mucosa<sup>117</sup>. Esta resposta individual é geneticamente determinada, e é de suma importância no caso de infecção pelo *Hp*, porque, embora cepas mais agressivas levem à

---

maior lesão e inflamação, elas não explicam totalmente as diferentes evoluções clínicas. Sabemos, por exemplo, que bactérias *cagA*<sup>+</sup> estão relacionadas com o desenvolvimento de úlcera duodenal, úlcera e adenocarcinoma gástricos. O que leva a uma ou outra evolução depende, em grande parte, da capacidade secretória do estômago infectado, fato determinado pelo número e dimensão das células parietais. Nos pacientes *Hp*<sup>+</sup> pode haver, no início da infecção, aumento da secreção ácida basal e estimulada. Todavia, após erradicação da bactéria não existe alteração da secreção ácida máxima estimulada, a qual reflete basicamente a capacidade de produção clorídrica de cada indivíduo<sup>100</sup>. Nos pacientes infectados pelo *Hp*, que apresentam grande número de células parietais, o microorganismo não consegue migrar proximalmente, havendo tendência à hipercloridria mantida e risco de úlcera duodenal. Naqueles em que a mucosa oxíntica é menor, principalmente nos possuidores de genes *IL-1B* com grande capacidade de produção de IL-1(beta), existe menor produção ácida facilitando a migração do microorganismo proximalmente, levando à atrofia, produzindo terreno propício para o desenvolvimento de úlcera e adenocarcinoma gástricos. Em nossa amostra a realização de testes de avaliação da capacidade secretória gástrica e do predomínio da resposta imune poderia esclarecer este tópico.

Outro fator a ser considerado é a sabida piora do padrão de gastrite associado ao uso de inibidores da bomba protônica, visto que esses fármacos elevam o pH intragástrico, propiciando a migração proximal do

---

microorganismo, com conseqüente incremento inflamatório em nível de corpo e fundo gástricos<sup>153,154</sup>.

Existem indicações de que a simples infecção pelo *Hp* não seria em si mesmo fator benéfico para DRGE, mas sim o local da infecção, ou seja, nos indivíduos com infecção restrita ao antro, há hipercloridria<sup>144</sup> e, quando os mecanismos anti-refluxo se acham defeituosos, haverá certa facilitação para o surgimento de DRGE, observação reforçada pela freqüente associação da DRGE com úlcera duodenal<sup>155,156</sup>. Uma vez erradicada a bactéria, o paciente poderá melhorar da DRGE já que a secreção cloridro-péptica tenderá a diminuir<sup>144</sup>. O oposto é observado em pacientes com gastrite de corpo e fundo, em que a erradicação da bactéria poderia levar à retomada da capacidade secretora desta região e conseqüente piora ou aparecimento de DRGE<sup>103,157</sup>. Esta teoria se contrapõe às observações de Labenz et al.<sup>102</sup>, que estudou ulcerosos duodenais, o protótipo de pacientes hipersecretores e com gastrite antral. A erradicação do *Hp* em pacientes ulcerosos duodenais está indicada, pois sua ausência diminui a recidiva ulcerosa e a necessidade de terapia de manutenção com IBP<sup>144</sup>. Não havendo mais necessidade do uso destes fármacos, indivíduos já com fatores predisponentes para DRGE passam a apresentar sintomas e sinais desta enfermidade<sup>156</sup>.

Antes da melhora das condições de saneamento básico observadas nos países desenvolvidos, a epidemiologia do *Hp* era muito parecida com a que encontramos agora em países em desenvolvimento, ou seja, grande parte



---

da população infectada, idade precoce de aquisição do microorganismo e tendência, portanto, à progressão para pangastrite e atrofia. Com a melhoria das condições de saneamento houve diminuição progressiva da infecção pelo *Hp*, fazendo com que houvesse, também, aquisição mais tardia do germe, levando a menos atrofia e relativo aumento da capacidade secretora dessa população, favorecendo a DRGE nos indivíduos predispostos<sup>101</sup>. Nos países em desenvolvimento, a infecção precoce faz com as crianças tenham uma tendência a serem hipersecretoras, aumentando a barreira ácida, protegendo-os de outras infecções bacterianas e, de certo modo, favorecendo a verdadeira seleção natural para manutenção do *Hp* nessas populações<sup>23,158</sup>. Esta infecção precoce pode cronicamente evoluir para atrofia da mucosa gástrica e posterior adenocarcinoma. Com a melhoria das condições sanitárias esta seleção seria progressivamente perdida<sup>23,158</sup>. Um marcador da presença de antrite e a gastrina.

Este peptídeo se apresenta na circulação sangüínea na maioria das vezes como heptadecapeptídeo (G17). É produzido no antro pelas células G que se encontram em íntimo contato com a luz gástrica, sendo a produção de G17 estimulada pelo aumento do pH e presença de aminoácidos aromáticos antrais, pela acetilcolina, fator liberador de gastrina e cálcio. É inibida pela somatostatina<sup>159-161</sup>. A gastrina é importante estimulador da secreção clorídrica péptica, direta e indiretamente<sup>160,161</sup>. Seus níveis tendem a estar elevados em indivíduos infectados pelo *Hp*, já que a bactéria leva a menor produção de somatostatina antral, inibindo as células G de maneira menos eficaz<sup>162</sup>,

podendo, então, estar relacionada com a fisiopatologia da DRGE por influir sobre o material refluído para o esôfago. Estudos anteriores têm mencionado também um provável efeito motor, influenciando o esfíncter inferior do esôfago, através do aumento de sua pressão basal, geralmente quando de níveis suprafisiológicos<sup>163,164</sup>. Em doses fisiológicas a gastrina pode facilitar a ação da acetilcolina sobre o esfíncter<sup>165</sup> ou mesmo diminuir a pressão esfíncteriana, aparentemente sem afetar a frequência dos relaxamentos transitórios<sup>166,167</sup>. A gastrina pode também ter influência direta sobre a própria bactéria, pelo menos *in vitro*, funcionando como um verdadeiro fator de crescimento, criando um mecanismo de retro alimentação positivo<sup>168</sup>. O microorganismo pode ainda aumentar a expressão de gastrina por ação direta sobre as células G<sup>169</sup>, lembrando que sua erradicação reverte estes efeitos<sup>151,170</sup>.

Nosso estudo mostra haver tendência dos grupos *Hp+* apresentarem níveis maiores de gastrinemia quando comparados com o grupo *Hp-*, embora não haja diferença estatisticamente significativa (Tabela 7). Os indivíduos estudados apresentavam esofagite erosiva e, nesta situação, a existência de lesão mucosa está condicionada à presença de refluxo gastroesofágico em quantidade e tempo adequados<sup>144</sup>. Para que haja secreção cloridro-péptica é necessário estímulo adequado das células parietais, o que é dado, entre outros, pela gastrina<sup>143,144</sup>. Mesmo os pacientes *Hp-* necessitariam, portanto, de gastrinemia adequada para estímulo suficiente das células parietais. Notamos, ainda, presença de antrite também em indivíduos *Hp-*, o que pode elevar a gastrinemia nestes pacientes. É importante também considerar que

---

não se observou qualquer diferença de gastrinemia entre os grupos *CagA+* e *CagA-*, podendo a gastrina representar somente um marcador da infecção pelo *Hp*, independente da presença de cepas mais ou menos agressivas.

Quando, em nosso estudo, a variável considerada foi a cicatrização esofágica, observamos que os pacientes com média de gastrina mais elevada, embora ainda dentro dos limites considerados normais, responderam significativamente melhor ao pantoprazol. É possível que níveis aumentados de gastrina estimulem mais células oxínticas, ativando assim um maior número de bomba de prótons, permitindo maior eficácia do medicamento utilizado, já que este grupo de fármacos se caracteriza por bloquear somente as bombas de prótons em atividade<sup>119</sup>.

Após o tratamento com pantoprazol a cicatrização da mucosa esofágica foi encontrada em 44,4% dos indivíduos *Hp-*, em 73,7% do grupo *cagA+* e 70,0% do grupo *cagA-*. Tais valores são inferiores àqueles esperados. Holtmann et al.<sup>120</sup>, em estudo multicêntrico na Alemanha, obtiveram, em quatro semanas de tratamento com pantoprazol 40 mg ao dia, 86,6% de cicatrização no grupo com *Hp* e 76,3% no grupo sem *Hp*, em pacientes com esofagites graus II e III de Savary-Miller. Em outro estudo multicêntrico, Labenz et al.<sup>171</sup>, obtiveram 75% de cicatrização com uso de pantoprazol 40 mg ao dia, por quatro semanas, em pacientes, na sua maioria, com esofagites erosivas leves e sem *Hp*. Ainda assim, resultados semelhantes aos nossos foram também encontrados, como os de Madan et al.<sup>172</sup> que trataram indivíduos *Hp* negativos com esofagites erosivas leves e moderadas com panto-

---

prazol 80 mg dia, obtendo 54,5% de cicatrização em oito semanas. Korner et al.<sup>173</sup> obtiveram 65,3% de cicatrização com pantoprazol 40 mg ao dia, por quatro semanas, em indivíduos *Hp-* e *Hp+*. Em nosso meio, Meneghelli et al.<sup>174</sup> encontraram, após quatro semanas de tratamento com pantoprazol 40 mg ao dia, em esofagites graus II e III de Savary-Miller, 76% de cicatrização em indivíduos *Hp+* e 45% de cicatrização nos *Hp-*. Na presente investigação o critério adotado, quanto à cicatrização esofágica, foi considerar normal os pacientes com esôfago distal de aspecto totalmente normal ou com edema. Não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos *Hp+*. Foi, entretanto, significativa ( $p=0,05$ ) a resposta dos grupos *Hp+*, quando comparados com o grupo sem *Hp-*.

O *Hp* tem como característica a presença de urease que desdobra a uréia, aumentando assim o pH ao redor da bactéria, permitindo sua sobrevivência em um meio inóspito, como a luz gástrica. O pH é uma escala logarítmica, produzindo com mínimas variações de  $[H^+]$ , alterações significativas em seus valores, fazendo inclusive com que seja observado menor quantidade de escape ácido noturno em indivíduos *Hp+*<sup>121,122,144</sup> e facilitando a ação dos IBP.

O *Hp* pode agir diretamente sobre a bomba de prótons, através de um ácido graxo bacteriano ácido *cis* 9,10-metilenooctadecanóico (MOA), bloqueando sua atividade, aumentando a eficácia dos IBP<sup>175,176</sup>. A infecção crônica por esse patógeno pode produzir: a) diminuição de receptores muscarínicos do tipo M3, que mediam a secreção clorídrico péptica, deixando

assim de estimular células G, ECL e parietais<sup>124</sup>; b) perda de bicarbonato pela mucosa inflamada<sup>125</sup> e eventual refluxo duodenal (alcalino)<sup>126</sup>, podendo elevar o pH intragástrico; c) maior produção de óxido nítrico pela mucosa gástrica cronicamente inflamada, que age diretamente sobre a secreção péptica, inibindo-a<sup>94,127,177</sup>; d) o hospedeiro pode ainda produzir anticorpos antibomba de prótons, que inibem seu funcionamento, facilitando a resposta aos IBP<sup>178</sup>.

A ausência do *Hp* faz com estes efeitos facilitadores não existam, produzindo resposta terapêutica inferior à dos pacientes infectados, quando de mesma dose de IBP.

Considerando-se os fatores bacterianos, é plausível acreditar que quanto mais virulento o microorganismo, melhor será a ação dos IBP. Entretanto, notamos não haver diferença quanto à cicatrização encontrada quando comparamos cepas mais agressivas (*cagA*+) com menos agressivas (*cagA*-). Pode existir, portanto, outro fator intrínseco do *Hp*, independente do gene *cagA*, ou alguma característica específica do hospedeiro ou de sua resposta inflamatória diante da infecção por esse patógeno que facilite a resposta aos IBP.

Em um país como o Brasil, onde a prevalência da infecção pelo *Hp* e da DRGE é bastante alta, levando-se em consideração o caráter crônico da DRGE, havendo muitas vezes necessidade de terapia contínua com IBP, a infecção por esse patógeno pode fazer com que os gastos com o tratamento da DRGE sejam diminuídos. A erradicação indiscriminada do *Hp* deve ser

avaliada com atenção nos países em desenvolvimento, podendo elevar os gastos do tratamento da DRGE, além de induzir cada vez mais o aparecimento de cepas resistentes de *Hp* e, principalmente, de outras bactérias, visto que o esquema antibiótico utilizado é o mesmo de infecções respiratórias, abdominais, ginecológicas e até meningites.

Um fator a se considerar, entretanto, é a ligação do *Hp* com o carcinoma gástrico. O uso crônico de IBP em indivíduos infectados pode levar a uma incidência maior de gastrite atrófica e talvez de adenocarcinoma<sup>153,154,179,180</sup>. Necessitamos, talvez, de mais e maiores estudos para que este risco seja avaliado em nosso meio.

7

---

**CONCLUSÕES**

Podemos concluir que, em pacientes com esofagite erosiva leve, tratados com pantoprazol por seis semanas:

- 1) A infecção pelo *Hp*, independentemente do gene *cagA*, facilita a cicatrização de esofagites erosivas leves tratadas com pantoprazol;
- 2) Indivíduos com normalização da mucosa esofágica após o tratamento com pantoprazol, tendem a apresentar gastrinemia mais elevada;
- 3) A presença de gastrite de antro e corpo antes do tratamento, não modifica a resposta endoscópica.



8

**ANEXO**

---

**Pacientes participantes do estudo**

<b>PACIENTES</b>	<b>EDA 1</b>	<b>EDA 2</b>	<b>HISTOPATO- LÓGICO ANTRAL</b>	<b>HISTOPATO- LÓGICO DO CORP</b>	<b>Hp</b>	<b>cagA</b>	<b>GASTRINA</b>	<b>IDADE</b>	<b>SEXO</b>
1	I	I	inativa	normal	negativo			60	M
2	I	NL	atrofia/metaplasia	gastrite	positivo	negativo	69.3	58	F
3	II	I	gastrite	gastrite	positivo	positivo	101.6	54	M
4	I	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo	65.3	55	F
5	II	NL	gastrite	normal	positivo	positivo	92.5	50	F
6	I	NL	normal	normal	negativo		105.0	56	F
7	II	I	inativa	normal	negativo		28.2	26	M
8	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo		44	F
<b>DO 9</b>	<b>II</b>		<b>gastrite</b>	<b>gastrite</b>	<b>negativo</b>		<b>78.9</b>	<b>55</b>	<b>M</b>
<b>DO 10</b>	<b>II</b>	<b>I</b>	<b>normal</b>	<b>normal</b>	<b>negativo</b>			<b>52</b>	<b>M</b>
11	II	I	gastrite	gastrite	positivo	positivo	33.2	40	M
12	II	II	normal	normal	negativo		26.9	42	M
13	I	I	gastrite	gastrite	positivo	negativo	25.4	43	F
14	I	NL	normal	normal	negativo		42.2	50	F
15	I	I	gastrite	gastrite	positivo	positivo	24.6	35	M
16	II	I	inativa	normal	negativo			63	F
17	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	negativo	83.5	64	F
18	I	I	normal	normal	negativo		53.6	26	M
19	II		gastrite	gastrite	positivo	negativo	91.4	21	M
20	I	NL	gastrite	normal	positivo	negativo	50.4	42	F
21	II	NL	normal	normal	negativo		65.3	54	M
22	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo	85.8	30	F
23	II	II	inativa	normal	negativo		68.4	33	M
24	II	I	inativa	normal	negativo		26.7	55	F
25	II	NL	normal	normal	positivo	negativo	52.0	30	M
26	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	negativo	77.8	60	M
27	I	I			negativo		64.2	49	M

continua

**Pacientes participantes do estudo** (continuação)

<i>PACIENTES</i>	<i>EDA 1</i>	<i>EDA 2</i>	<i>HISTOPATO- LÓGICO ANTRAL</i>	<i>HISTOPATO- LÓGICO DO CORP</i>	<i>Hp</i>	<i>cagA</i>	<i>GASTRINA</i>	<i>IDADE</i>	<i>SEXO</i>
28	II	II	gastrite	gastrite	positivo	positivo	56.0	52	F
29	I	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo	80.2	24	F
30	I	II	inativa	inativa	negativo			52	M
31	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo	85.7	45	F
32	II	I	gastrite	gastrite	positivo	negativo	46.9	51	M
33	I	I	gastrite	gastrite	positivo	negativo	79.6	29	M
34	I	NL	inativa	inativa	negativo		121.9	60	M
35	I	II	inativa	normal	negativo		72.5	33	F
36	I	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo	38.6	50	F
37	I	NL	gastrite	gastrite	positivo	negativo	34.8	66	F
38	II	NL	Gastrite com atrofia focal	gastrite	positivo	negativo	40.5	45	F
39	II	NL	normal	normal	negativo		43.2	41	F
40	II	II	normal	normal	positivo	positivo	32.9	51	M
41	II	NL			positivo	positivo	55.5	29	F
<b>DO 42</b>	<b>II</b>				<b>negativo</b>		<b>51.8</b>	<b>33</b>	<b>M</b>
43	II	NL	inativa	inativa	negativo		61.0	48	F
44	II	II	gastrite	gastrite	positivo	negativo	58.6	40	F
45	II	I	normal	normal	negativo		58.6	51	M
46	II	NL	inativa	inativa	negativo		38.3	49	F
47	I	NL	normal	normal	negativo		38.2	59	M
48	II	NL	gastrite	normal	positivo	negativo	38.1	50	F
49	I	NL	NL	NL	negativo		42.5	49	M
<b>DO 50</b>	<b>II</b>		<b>gastrite</b>	<b>gastrite</b>	<b>negativo</b>			<b>50</b>	<b>M</b>
51	II	NL	NL	NL	negativo		44.0	51	F
52	II	NL	inativa	normal	negativo		38.9	52	F
53	II	NL	inativa	normal	negativo		58.0	53	F
54	II	II	gastrite	NL	positivo		39.6	54	M
55	II	II	inativa	inativa	negativo		42.5	55	M

continua

**Pacientes participantes do estudo** (conclusão)

<i>PACIENTES</i>	<i>EDA 1</i>	<i>EDA 2</i>	<i>HISTOPATO- LÓGICO ANTRAL</i>	<i>HISTOPATO- LÓGICO DO CORP</i>	<i>Hp</i>	<i>cagA</i>	<i>GASTRINA</i>	<i>IDADE</i>	<i>SEXO</i>
56	II	I	normal	normal	negativo		44.1	69	M
57	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	negativo	96.3	57	F
58	II	II	gastrite	gastrite	positivo	negativo	57.2	58	F
59	I	NL	inativa	NL	negativo		65.4	59	F
60	II	NL	gastrite	NL	positivo	positivo	55.5	60	M
61	II	I	NL	NL	negativo		41.6	61	F
62	I	NL	NL	NL	positivo	negativo	38.0	62	F
63	II	II	inativa	inativa	negativo		75.4	63	M
64	II	I	gastrite	gastrite	positivo	negativo	62.9	64	F
65	II	NL	gastrite	NL	positivo	positivo	60.7	65	M
66	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo	46.3	66	F
67	II	NL	gastrite	gastrite	positivo	positivo	71.3	51	F
68	II	I	inativa recente	inativa	negativo		45.0	50	F
<b>DO 69</b>	<b>I</b>			<b>gastrite</b>			<b>66.7</b>	<b>23</b>	<b>F</b>
70	I	NL	gastrite	gastrite	positivo	negativo	67.9	68	M
71	I	NL	gastrite	gastrite	positivo	negativo		46	M
72	II	I	inativa	inativa	negativo		29.7	23	M
<b>DO 73</b>	<b>II</b>						<b>109.0</b>	<b>73</b>	<b>F</b>
74	II	NL	gastrite	NL	positivo	positivo	69.8	74	F
75	II	NL	inativo	inativa	negativo		72.6	75	F
76	I	I	inativo	NL	negativo		71.3	41	M
77	I	NL	gastrite	gastrite	positivo	negativo	92.2	32	M
78	I	I	NL	NL	negativo		69.1	67	F
79	I	NL	NL	gastrite	positivo	positivo	64.4	67	M
80	I	NL	NL	NL	negativo			56	M
81	II	NL			positivo	negativo	75.7	40	M
82	II	NL	gastrite	gastrite	positivo		62.8	55	F
83	II	NL	inativa recente	NL	negativo		62.6	58	F



1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*. 1984;1(8390):1311-5.
2. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, Chang Y, Vogelman JH, Orentreich N, et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1127-31.
3. Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, Kato I, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1132-6.
4. Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, et al. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Bmj*. 1991;302(6788):1302-5.
5. Radosz-Komoniewska H, Bek T, Jozwiak J, Martirosian G. Pathogenicity of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Infect*. 2005;11(8):602-10.
6. Malaty HM, Graham DY. Importance of childhood socioeconomic status on the current prevalence of Helicobacter pylori infection. *Gut*. 1994;35(6):742-5.
7. Webb PM, Knight T, Greaves S, Wilson A, Newell DG, Elder J, et al. Relation between infection with Helicobacter pylori and living conditions in childhood: evidence for person to person transmission in early life. *Bmj*. 1994;308(6931):750-3.
8. Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2002;347(15):1175-86.

9. Marshall B. Helicobacter pylori: 20 years on. *Clin Med.* 2002;2(2):147-52.
10. Castro Lde P, Coelho LG. Helicobacter pylori in South America. *Can J Gastroenterol.* 1998;12(7):509-12.
11. Lyra AC, Santana G, Santana N, Silvany-Neto A, Magalhaes E, Pereira EM, et al. Seroprevalence and risk factors associated with Helicobacter pylori infection in blood donors in Salvador, Northeast-Brazil. *Braz J Infect Dis.* 2003;7(5):339-45.
12. Everhart JE. Recent developments in the epidemiology of Helicobacter pylori. *Gastroenterol Clin North Am.* 2000;29(3):559-78.
13. Hulten K, Han SW, Enroth H, Klein PD, Opekun AR, Gilman RH, et al. Helicobacter pylori in the drinking water in Peru. *Gastroenterology.* 1996;110(4):1031-5.
14. Li C, Ha T, Ferguson Jr DA, Chi DS, Zhao R, Patel NR, et al. A newly developed PCR assay of H. pylori in gastric biopsy, saliva, and feces. Evidence of high prevalence of H. pylori in saliva supports oral transmission. *Dig Dis Sci.* 1996;41(11):2142-9.
15. Mapstone NP, Lynch DA, Lewis FA, Axon AT, Tompkins DS, Dixon MF, et al. Identification of Helicobacter pylori DNA in the mouths and stomachs of patients with gastritis using PCR. *J Clin Pathol.* 1993;46(6):540-3.
16. Parsonnet J, Shmueli H, Haggerty T. Fecal and oral shedding of Helicobacter pylori from healthy infected adults. *Jama.* 1999;282(23):2240-5.
17. Grubel P, Hoffman JS, Chong FK, Burstein NA, Mepani C, Cave DR. Vector potential of houseflies (*Musca domestica*) for Helicobacter pylori. *J Clin Microbiol.* 1997;35(6):1300-3.
18. Stone MA. Transmission of Helicobacter pylori. *Postgrad Med J.* 1999;75(882):198-200.

19. Kuipers EJ, Thijs JC, Festen HP. The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9(Suppl 2):59-69.
20. Logan RP, Walker MM. ABC of the upper gastrointestinal tract: epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Bmj.* 2001;323(7318):920-2.
21. Goodman KJ, Cockburn M. The role of epidemiology in understanding the health effects of *Helicobacter pylori*. *Epidemiology.* 2001;12(2):266-71.
22. Blaser MJ, Kirschner D. Dynamics of *Helicobacter pylori* colonization in relation to the host response. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(15):8359-64.
23. Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest.* 2004;113(3):321-33.
24. Kuipers EJ, Israel DA, Kusters JG, Gerrits MM, Weel J, van Der Ende A, et al. Quasispecies development of *Helicobacter pylori* observed in paired isolates obtained years apart from the same host. *J Infect Dis.* 2000;181(1):273-82.
25. Suerbaum S, Smith JM, Bapumia K, Morelli G, Smith NH, Kunstmann E, et al. Free recombination within *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(21):12619-24.
26. Bjorkholm B, Sjolund M, Falk PG, Berg OG, Engstrand L, Andersson DI. Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(25):14607-12.
27. Harris PR, Mobley HL, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Smith PD. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. *Gastroenterology.* 1996;111(2):419-25.
28. McGee DJ, Mobley HL. Mechanisms of *Helicobacter pylori* infection: bacterial factors. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1999;241:155-80.



29. Leunk RD, Johnson PT, David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. *J Med Microbiol.* 1988;26(2):93-9.
30. Tombola F, Morbiato L, Del Giudice G, Rappuoli R, Zoratti M, Papini E. The *Helicobacter pylori* VacA toxin is a urea permease that promotes urea diffusion across epithelia. *J Clin Invest.* 2001;108(6):929-37.
31. Papini E, Satin B, Norais N, de Bernard M, Telford JL, Rappuoli R, et al. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. *J Clin Invest.* 1998;102(4):813-20.
32. Pai R, Cover TL, Tarnawski AS. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) disorganizes the cytoskeletal architecture of gastric epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;262(1):245-50.
33. Kuck D, Kolmerer B, Iking-Konert C, Krammer PH, Stremmel W, Rudi J. Vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori* induces apoptosis in the human gastric epithelial cell line AGS. *Infect Immun.* 2001;69(8):5080-7.
34. Cover TL, Krishna US, Israel DA, Peek Jr RM. Induction of gastric epithelial cell apoptosis by *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin. *Cancer Res.* 2003;63(5):951-7.
35. Atherton JC, Peek Jr RM, Tham KT, Cover TL, Blaser MJ. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 1997;112(1):92-9.
36. Atherton JC, Cao P, Peek Jr RM, Tummuru MK, Blaser MJ, Cover TL. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. *J Biol Chem.* 1995;270(30):17771-7.
37. Yamaoka Y, Kodama T, Kita M, Imanishi J, Kashima K, Graham DY. Relationship of *vacA* genotypes of *Helicobacter pylori* to *cagA* status, cytotoxin production, and clinical outcome. *Helicobacter.* 1998;3(4):241-53.

- 
38. Prinz C, Schoniger M, Rad R, Becker I, Keiditsch E, Wagenpfeil S, et al. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. *Cancer Res.* 2001;61(5):1903-9.
  39. Ilver D, Arnqvist A, Ogren J, Frick IM, Kersulyte D, Incecik ET, et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science.* 1998;279(5349):373-7.
  40. Mattar R, Santos AF, Eisig JN, Rodrigues TN, Silva FM, Lupinacci RM, et al. 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(6):601-8.
  41. Peek Jr RM, Thompson SA, Donahue JP, Tham KT, Atherton JC, Blaser MJ, et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, iceA, that is associated with clinical outcome. *Proc Assoc Am Physicians.* 1998;110(6):531-44.
  42. van Doorn LJ, Figueiredo C, Sanna R, Plaisier A, Schneeberger P, de Boer W, et al. Clinical relevance of the cagA, vacA, and iceA status of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology.* 1998;115(1):58-66.
  43. Yamaoka Y, Kodama T, Gutierrez O, Kim JG, Kashima K, Graham DY. Relationship between *Helicobacter pylori* iceA, cagA, and vacA status and clinical outcome: studies in four different countries. *J Clin Microbiol.* 1999;37(7):2274-9.
  44. Hocker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors--one part of a big picture. *Lancet.* 2003;362(9391):1231-3.
  45. Cover TL, Dooley CP, Blaser MJ. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. *Infect Immun.* 1990;58(3):603-10.

- 
46. Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JL, Heatley RV, Shallcross TM, Tompkins DS, et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet*. 1991;338(8763):332-5.
  47. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, Cover TL, Peek RM, Chyou PH, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res*. 1995;55(10):2111-5.
  48. Covacci A, Telford JL, Del Giudice G, Parsonnet J, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* virulence and genetic geography. *Science*. 1999;284(5418):1328-33.
  49. Odenbreit S, Puls J, Sedlmaier B, Gerland E, Fischer W, Haas R. Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into gastric epithelial cells by type IV secretion. *Science*. 2000;287(5457):1497-500.
  50. Segal ED, Cha J, Lo J, Falkow S, Tompkins LS. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(25):14559-64.
  51. Yamazaki S, Yamakawa A, Ito Y, Ohtani M, Higashi H, Hatakeyama M, et al. The CagA protein of *Helicobacter pylori* is translocated into epithelial cells and binds to SHP-2 in human gastric mucosa. *J Infect Dis*. 2003;187(2):334-7.
  52. Guillemin K, Salama NR, Tompkins LS, Falkow S. Cag pathogenicity island-specific responses of gastric epithelial cells to *Helicobacter pylori* infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99(23):15136-41.
  53. Perez-Perez GI, Salomaa A, Kosunen TU, Daverman B, Rautelin H, Aromaa A, et al. Evidence that *cagA*(+) *Helicobacter pylori* strains are disappearing more rapidly than *cagA*(-) strains. *Gut*. 2002;50(3):295-8.

- 
54. Fischer W, Puls J, Buhrdorf R, Gebert B, Odenbreit S, Haas R. Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Mol Microbiol.* 2001;42(5):1337-48.
  55. Yamaoka Y, Kita M, Kodama T, Sawai N, Imanishi J. *Helicobacter pylori* cagA gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. *Gastroenterology.* 1996;110(6):1744-52.
  56. Perez-Perez GI, Sack RB, Reid R, Santosham M, Croll J, Blaser MJ. Transient and persistent *Helicobacter pylori* colonization in Native American children. *J Clin Microbiol.* 2003;41(6):2401-7.
  57. Peek Jr RM, Miller GG, Tham KT, Perez-Perez GI, Zhao X, Atherton JC, et al. Heightened inflammatory response and cytokine expression in vivo to cagA+ *Helicobacter pylori* strains. *Lab Invest.* 1995;73(6):760-70.
  58. Bamford KB, Fan X, Crowe SE, Leary JF, Gourley WK, Luthra GK, et al. Lymphocytes in the human gastric mucosa during *Helicobacter pylori* have a T helper cell 1 phenotype. *Gastroenterology.* 1998;114(3):482-92.
  59. Molinari M, Salio M, Galli C, Norais N, Rappuoli R, Lanzavecchia A, et al. Selective inhibition of Ii-dependent antigen presentation by *Helicobacter pylori* toxin VacA. *J Exp Med.* 1998;187(1):135-40.
  60. Gebert B, Fischer W, Weiss E, Hoffmann R, Haas R. *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin inhibits T lymphocyte activation. *Science.* 2003;301(5636):1099-102.
  61. Wang J, Brooks EG, Bamford KB, Denning TL, Pappo J, Ernst PB. Negative selection of T cells by *Helicobacter pylori* as a model for bacterial strain selection by immune evasion. *J Immunol.* 2001;167(2):926-34.
  62. Wirth HP, Yang M, Peek Jr RM, Tham KT, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* Lewis expression is related to the host Lewis phenotype. *Gastroenterology.* 1997;113(4):1091-8.

- 
63. Zheng PY, Jones NL. Helicobacter pylori strains expressing the vacuolating cytotoxin interrupt phagosome maturation in macrophages by recruiting and retaining TACO (coronin 1) protein. *Cell Microbiol.* 2003;5(1):25-40.
  64. Atherton JC, Tham KT, Peek Jr RM, Cover TL, Blaser MJ. Density of Helicobacter pylori infection in vivo as assessed by quantitative culture and histology. *J Infect Dis.* 1996;174(3):552-6.
  65. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature.* 2000;404(6776):398-402.
  66. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology.* 2003;124(5):1193-201.
  67. Moraes Filho JP, Chinzon D, Eisig JN, Hashimoto CL, Zaterka S. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. *Arq Gastroenterol.* 2005;42(2):122-7.
  68. Fennerty MB. The continuum of GERD complications. *Cleve Clin J Med.* 2003;70(Suppl 5):S33-50.
  69. Delaney BC. Review article: prevalence and epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl 8):2-4.
  70. Kennedy T, Jones R. The prevalence of gastro-oesophageal reflux symptoms in a UK population and the consultation behaviour of patients with these symptoms. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14(12):1589-94.
  71. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol. Suppl.* 1999;231:3-8.

- 
72. Locke 3rd GR, Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1448-56.
  73. Turcotte S, Duranceau A. Gastroesophageal reflux and cancer. *Thorac Surg Clin*. 2005;15(3):341-52.
  74. Ceconello I, Szachnowicz S. [Barrett's esophagus: new diagnostic tools]. *Arq Gastroenterol*. 2003;40(3):137-8.
  75. Szachnowicz S, Ceconello I, Iriya K, Marson AG, Takeda FR, Gama-Rodrigues JJ. Origin of adenocarcinoma in Barrett's esophagus: p53 and Ki67 expression and histopathologic background. *Clinics*. 2005;60(2):103-12.
  76. Wong WM, Hui WM, Wong BC. Asia-Pacific consensus on gastroesophageal reflux disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(4):353-6.
  77. Uscanga L, Nogueira-de-Rojas JR, Gallardo E, Bernal-Reyes R, Gonzalez M, Ballesteros-Amozurrutia A. [Gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology Mexican association consensus. Mexican group for the GERD study]. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002;67(3):216-23.
  78. Henry JP, Lenaerts A, Ligny G. [Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in the adult: guidelines recommended by French and Belgian consensus]. *Rev Med Brux*. 2001;22(1):27-32.
  79. Thomson AB, Chiba N, Armstrong D, Tougas G, Hunt RH. The Second Canadian Gastroesophageal Reflux Disease Consensus: moving forward to new concepts. *Can J Gastroenterol*. 1998;12(8):551-6.
  80. Dent J, Brun J, Fendrick AM, Fennerty MB, Janssens J, Kahrilas PJ, et al. An evidence based appraisal of reflux disease management: the Genval workshop report. *Gut*. 1999;44(Suppl 2):S1-16.

- 
81. Moraes Filho J, Cecconello I, Gama-Rodrigues J, Castro L, Henry MA, Meneghelli UG, et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(2):241-8.
  82. Tack J. Review article: role of pepsin and bile in gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22(Suppl 1):48-54.
  83. Orlando RC. Pathogenesis of gastroesophageal reflux disease. *Am J Med. Sci.* 2003;326(5):274-8.
  84. Cadiot G, Bruhat A, Rigaud D, Coste T, Vuagnat A, Benyedder Y, et al. Multivariate analysis of pathophysiological factors in reflux oesophagitis. *Gut.* 1997;40(2):167-74.
  85. Tack J. Recent developments in the pathophysiology and therapy of gastroesophageal reflux disease and nonerosive reflux disease. *Curr Opin Gastroenterol.* 2005;21(4):454-60.
  86. Hirschowitz BI. A critical analysis, with appropriate controls, of gastric acid and pepsin secretion in clinical esophagitis. *Gastroenterology.* 1991;101(5):1149-58.
  87. Castell DO, Murray JA, Tutuian R, Orlando RC, Arnold R. Review article: the pathophysiology of gastro-oesophageal reflux disease - oesophageal manifestations. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20(Suppl 9):14-25.
  88. Shay SS, Conwell DL, Mehindru V, Hertz B. The effect of posture on gastroesophageal reflux event frequency and composition during fasting. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(1):54-60.
  89. Vandenplas Y, Hassall E. Mechanisms of gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;35(2):119-36.
  90. Cohen S, Harris LD. The lower esophageal sphincter. *Gastroenterology.* 1972;63(6):1066-73.

91. Dodds WJ, Dent J, Hogan WJ, Helm JF, Hauser R, Patel GK, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in patients with reflux esophagitis. *N Engl J Med*. 1982;307(25):1547-52.
92. Dent J, Holloway RH, Toouli J, Dodds WJ. Mechanisms of lower oesophageal sphincter incompetence in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Gut*. 1988;29(8):1020-8.
93. Helm JF, Dodds WJ, Riedel DR, Teeter BC, Hogan WJ, Arndorfer RC. Determinants of esophageal acid clearance in normal subjects. *Gastroenterology*. 1983;85(3):607-12.
94. Boeckxstaens GE. The lower oesophageal sphincter. *Neurogastroenterol Motil*. 2005;17(Suppl 1):13-21.
95. Cucchiara S, Salvia G, Borrelli O, Ciccimarra E, Az-Zeqeh N, Rapagiolo S, et al. Gastric electrical dysrhythmias and delayed gastric emptying in gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol*. 1997;92(7):1103-8.
96. Arakawa T, Uno H, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K, Kuroki T. New aspects of gastric adaptive relaxation, reflex after food intake for more food: involvement of capsaicin-sensitive sensory nerves and nitric oxide. *J Smooth Muscle Res*. 1997;33(3):81-8.
97. Mittal RK. Hiatal hernia: myth or reality? *Am J Med*. 1997;103(5A):33S-39S.
98. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *N Engl J Med*. 1997;336(13):924-32.
99. Orlando RC. Review article: oesophageal mucosal resistance. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(3):191-7.
100. Sharma P, Vakil N. Review article: Helicobacter pylori and reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(3):297-305.
101. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut*. 1998;43(3):327-33.



102. Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, Meining A, Stolte M, Borsch G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 1997;112(5):1442-7.
103. Koike T, Ohara S, Sekine H, Iijima K, Abe Y, Kato K, et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut*. 2001;49(3):330-4.
104. Hamada H, Haruma K, Mihara M, Kamada T, Yoshihara M, Sumii K, et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(6):729-35.
105. Richter J. Do we know the cause of reflux disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11(Suppl 1):S3-9.
106. Befrits R, Sjostedt S, Odman B, Sorngard H, Lindberg G. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer does not provoke gastroesophageal reflux disease. *Helicobacter*. 2000;5(4):202-5.
107. Werdmuller BF, Loffeld RJ. *Helicobacter pylori* infection has no role in the pathogenesis of reflux esophagitis. *Dig Dis Sci*. 1997;42(1):103-5.
108. Wu JC, Sung JJ, Ng EK, Go MY, Chan WB, Chan FK, et al. Prevalence and distribution of *Helicobacter pylori* in gastroesophageal reflux disease: a study from the East. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(7):1790-4.
109. Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad AE, Berstad A. Eradication of *Helicobacter pylori* does not increase acid reflux in patients with mild to moderate reflux oesophagitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(8):877-83.
110. El-Omar E, Penman I, Cruikshank G, Dover S, Banerjee S, Williams C, et al. Low prevalence of *Helicobacter pylori* in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine. *Gut*. 1994;35(10):1385-8.
111. Zentilin P, Iiritano E, Vignale C, Bilardi C, Mele MR, Spaggiari P, et al. *Helicobacter pylori* infection is not involved in the pathogenesis of either erosive or non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(8):1057-64.

- 
112. Vicari JJ, Peek RM, Falk GW, Goldblum JR, Easley KA, Schnell J, et al. The seroprevalence of cagA-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*. 1998;115(1):50-7.
  113. Loffeld RJ, Werdmuller BF, Kuster JG, Perez-Perez GI, Blaser MJ, Kuipers EJ. Colonization with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *Digestion*. 2000;62(2-3):95-9.
  114. Warburton-Timms VJ, Charlett A, Valori RM, Uff JS, Shepherd NA, Barr H, et al. The significance of cagA(+) *Helicobacter pylori* in reflux oesophagitis. *Gut*. 2001;49(3):341-6.
  115. Pereira-Lima JC, Marques DL, Pereira-Lima LF, Hornos AP, Rota C. The role of cagA *Helicobacter pylori* strains in gastro-oesophageal reflux disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16(7):643-7.
  116. Queiroz DM, Guerra JB, Rocha GA, Rocha AM, Santos A, De Oliveira AG, et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and *Helicobacter pylori* cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. *Gastroenterology*. 2004;127(1):73-9.
  117. El-Omar EM. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. *Gut*. 2001;48(6):743-7.
  118. Verdu EF, Armstrong D, Idstrom JP, Labenz J, Stolte M, Dorta G, et al. Effect of curing *Helicobacter pylori* infection on intragastric pH during treatment with omeprazole. *Gut*. 1995;37(6):743-8.
  119. Labenz J, Tillenburg B, Peitz U, Idstrom JP, Verdu EF, Stolte M, et al. *Helicobacter pylori* augments the pH-increasing effect of omeprazole in patients with duodenal ulcer. *Gastroenterology*. 1996;110(3):725-32.
  120. Holtmann G, Cain C, Malfertheiner P. Gastric *Helicobacter pylori* infection accelerates healing of reflux esophagitis during treatment with the proton pump inhibitor pantoprazole. *Gastroenterology*. 1999;117(1):11-6.

- 
121. Verdu EF, Armstrong D, Idstrom JP, Labenz J, Stolte M, Borsch G, et al. Intra-gastric pH during treatment with omeprazole: role of *Helicobacter pylori* and H. pylori-associated gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(12):1151-6.
  122. Bercik P, Verdu EF, Armstrong D, Idstrom JP, Cederberg C, Markert M, et al. The effect of ammonia on omeprazole-induced reduction of gastric acidity in subjects with *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(4):947-55.
  123. Verdu EF, Armstrong D, Fraser R, Viani F, Idstrom JP, Cederberg C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* status on intra-gastric pH during treatment with omeprazole. *Gut.* 1995;36(4):539-43.
  124. Pfeiffer A, Kromer W, Friemann J, Ruge M, Herawi M, Schatzl M, et al. Muscarinic receptors in gastric mucosa are increased in peptic ulcer disease. *Gut.* 1995;36(6):813-8.
  125. Guttu K, Sorbye H, Gislason H, Svanes K, Gronbech JE. Role of bicarbonate in blood flow-mediated protection and repair of damaged gastric mucosa in the cat. *Gastroenterology.* 1994;107(1):149-59.
  126. Ladas SD, Katsogridakis J, Malamou H, Giannopoulou H, Kesse-Elia M, Raptis SA. *Helicobacter pylori* may induce bile reflux: link between H pylori and bile induced injury to gastric epithelium. *Gut.* 1996;38(1):15-8.
  127. Takeuchi K, Ohuchi T, Okabe S. Effects of nitric oxide synthase inhibitor NG-nitro-L-arginine methyl ester on duodenal alkaline secretory and ulcerogenic responses induced by mepirizole in rats. *Dig Dis Sci.* 1995;40(3):670-7.
  128. Azuma T, Suto H, Ito Y, Ohtani M, Dojo M, Kuriyama M, et al. Gastric leptin and *Helicobacter pylori* infection. *Gut.* 2001;49(3):324-9.
  129. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. *Gut.* 2003;52(5):637-40.

- 
130. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology*. 2001;120(2):337-45.
  131. Ollyo JB, Fontolli C, Brossard E, Lang E. La nouvelle classification du Savary des esophagites du reflux. *Acta Endoscopica*. 1992;22:307-20.
  132. Mattar R, Silva FM, Alexandrino AM, Laudanna AA. Validation of 14C-urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*. 1999;41:3-7.
  133. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.
  134. Sambrook J, Fritsch E, Mniatis T. *Molecular cloning: a laboratory manual*. 2nd ed. New York: Cold Spring Harbor Laboratory; 1989.
  135. Saiki RK, Gelfand DH, Stoffel S, Scharf SJ, Higuchi R, Horn GT, et al. Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*. 1988;239(4839):487-91.
  136. Mattar R, Laudanna AA. *Helicobacter pylori* genotyping from positive clotests in patients with duodenal ulcer. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo*. 2000;55(5):155-60.
  137. Lew EA, Barbuti RC, Kovacs TO, Sytnic B, Humphries TJ, Walsh JH. An ascending single-dose safety and tolerance study of an oral formulation of rabeprazole (E3810). *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12(7):667-72.
  138. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161-81.
  139. Motulsky H. *Intuitive Biostatistics*. New York: Oxford University Press; 1995.

- 
140. Moraes Filho JP. Gastroesophageal reflux disease: prevalence and management in Brazil. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(Suppl):23-6.
  141. Barbuti RC, Moraes Filho JPP. Doença do refluxo gastroesofágico. In: Paula Castro LP, Coelho LGV, editores. *Gastroenterologia*. Rio de Janeiro: MEDSI; 2004. p. 641-58.
  142. Modlin IM, Moss SF, Kidd M, Lye KD. Gastroesophageal reflux disease: then and now. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38(5):390-402.
  143. McColl KE, El-Omar E, Gillen D. Helicobacter pylori gastritis and gastric physiology. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29(3):687-703, viii.
  144. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and Helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(7):1462-70.
  145. Malfertheiner P, Lind T, Willich S, Vieth M, Jaspersen D, Labenz J, et al. Prognostic influence of Barrett's oesophagus and Helicobacter pylori infection on healing of erosive gastro-oesophageal reflux disease (GORD) and symptom resolution in non-erosive GORD: report from the ProGORD study. *Gut*. 2005;54(6):746-51.
  146. Martinek J, Kuzela L, Spicak J, Vavrecka A. Review article: the clinical influence of Helicobacter pylori in effective acid suppression-implications for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14(8):979-90.
  147. Genta RM, Lew GM, Graham DY. Changes in the gastric mucosa following eradication of Helicobacter pylori. *Mod Pathol*. 1993;6(3):281-9.
  148. Solcia E, Villani L, Fiocca R, Luinetti O, Boldorini R, Trespi E, et al. Effects of eradication of Helicobacter pylori on gastritis in duodenal ulcer patients. *Scand J Gastroenterol. Suppl*. 1994;201:28-34.
  149. Guiney DG, Hasegawa P, Cole SP. Helicobacter pylori preferentially induces interleukin 12 (IL-12) rather than IL-6 or IL-10 in human dendritic cells. *Infect Immun*. 2003;71(7):4163-6.

- 
150. Fox JG, Beck P, Dangler CA, Whary MT, Wang TC, Shi HN, et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces helicobacter-induced gastric atrophy. *Nat Med.* 2000;6(5):536-42.
  151. Blaser MJ. Malaria and the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet.* 1993;342(8870):551.
  152. Wolfe MM, Nompleggi DJ. Cytokine inhibition of gastric acid secretion--a little goes a long way. *Gastroenterology.* 1992;102(6):2177-8.
  153. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med.* 1996;334(16):1018-22.
  154. Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, Pedersen SA, Thor K, Andersson A, et al. Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. Nordic Gerd Study Group. *Gastroenterology.* 1999;117(2):319-26.
  155. Moraes Filho JP, Zaterka S, Pinotti HW, Bettarello A. Esophagitis and duodenal ulcer. *Digestion.* 1974;11(5-6):338-46.
  156. Verma S, Jackson W, Floum S, Giaffer MH. Gastroesophageal reflux before and after *Helicobacter pylori* eradication. A prospective study using ambulatory 24-h esophageal pH monitoring. *Dis Esophagus.* 2003;16(4):273-8.
  157. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut.* 1999;45(2):181-5.
  158. Rothenbacher D, Blaser MJ, Bode G, Brenner H. Inverse relationship between gastric colonization of *Helicobacter pylori* and diarrheal illnesses in children: results of a population-based cross-sectional study. *J Infect Dis.* 2000;182(5):1446-9.

- 
159. Fass R, Rosen HR, Walsh JH. Zollinger-Ellison syndrome: diagnosis and management. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1995;30(11):73-6, 79-80.
  160. Walsh JH, Grossman MI. Gastrin (first of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(25):1324-34.
  161. Walsh JH, Grossman MI. Gastrin (second of two parts). *N Engl J Med*. 1975;292(26):1377-84.
  162. Calam J. The somatostatin-gastrin link of *Helicobacter pylori* infection. *Ann Med*. 1995;27(5):569-73.
  163. Castell DO, Harris LD. Hormonal control of gastroesophageal-sphincter strength. *N Engl J Med*. 1970;282(16):886-9.
  164. Henderson JM, Lidgard G, Osborne DH, Carter DC, Heading RC. Lower oesophageal sphincter response to gastrin--pharmacological or physiological? *Gut*. 1978;19(2):99-102.
  165. Higgs RH, Humphries TJ, Castell DO, McGuigan JE. Lower esophageal sphincter pressures and serum gastrin levels after cholinergic stimulation. *Am J Physiol*. 1976;231(4):1250-3.
  166. Straathof JW, Lamers CB, Masclee AA. Effect of gastrin-17 on lower esophageal sphincter characteristics in man. *Dig Dis Sci*. 1997;42(12):2547-51.
  167. Jensen DM, McCallum RW, Corazziari E, Elashoff J, Walsh JH. Human lower esophageal sphincter responses to synthetic human gastrins 34 (G-34) and 17 (G-17). *Gastroenterology*. 1980;79(3):431-8.
  168. Chowers MY, Keller N, Bar-Meir S, Chowers Y. A defined human gastrin sequence stimulates the growth of *Helicobacter pylori*. *FEMS Microbiol Lett*. 2002;217(2):231-6.
  169. Mohammadi M, Nedrud J, Redline R, Lycke N, Czinn SJ. Murine CD4 T-cell response to *Helicobacter* infection: TH1 cells enhance gastritis and TH2 cells reduce bacterial load. *Gastroenterology*. 1997;113(6):1848-57.

- 
170. Smythies LE, Waites KB, Lindsey JR, Harris PR, Ghiara P, Smith PD. Helicobacter pylori-induced mucosal inflammation is Th1 mediated and exacerbated in IL-4, but not IFN-gamma, gene-deficient mice. *J Immunol.* 2000;165(2):1022-9.
171. Labenz J, Armstrong D, Lauritsen K, Katelaris P, Schmidt S, Schutze K, et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;21(6):739-46.
172. Madan K, Ahuja V, Kashyap PC, Sharma MP. Comparison of efficacy of pantoprazole alone versus pantoprazole plus mosapride in therapy of gastroesophageal reflux disease: a randomized trial. *Dis Esophagus.* 2004;17(4):274-8.
173. Korner T, Schutze K, van Leendert RJ, Fumagalli I, Costa Neves B, Bohuschke M, et al. Comparable efficacy of pantoprazole and omeprazole in patients with moderate to severe reflux esophagitis. Results of a multinational study. *Digestion.* 2003;67(1-2):6-13.
174. Meneghelli UG, Boaventura S, Moraes Filho JP, Leitao O, Ferrari AP, Almeida JR, et al. Efficacy and tolerability of pantoprazole versus ranitidine in the treatment of reflux esophagitis and the influence of Helicobacter pylori infection on healing rate. *Dis Esophagus.* 2002;15(1):50-6.
175. Beil W, Sewing KF, Busche R, Wagner S. Helicobacter pylori augments the acid inhibitory effect of omeprazole on parietal cells and gastric H(+)/K(+)-ATPase. *Gut.* 2001;48(2):157-62.
176. Beil W, Birkholz C, Wagner S, Sewing KF. Interaction of Helicobacter pylori and its fatty acids with parietal cells and gastric H(+)/K(+)-ATPase. *Gut.* 1994;35(9):1176-80.



177. Bravo L, Mannick E, Zang X-J, Ruiz B, Correa P, Miller M. H. pylori infection is associated with inducible nitric oxide synthase expression, nitrotyrosine and DNA damage [abstract]. *Gastroenterology*. 1995;108:A63.
178. Negrini R, Savio A, Appelmelk BJ. Autoantibodies to gastric mucosa in Helicobacter pylori infection. *Helicobacter* 1997;2(Suppl 1):S13-6.
179. Klinkenberg-Knol EC, Nelis F, Dent J, Snel P, Mitchell B, Prichard P, et al. Long-term omeprazole treatment in resistant gastroesophageal reflux disease: efficacy, safety, and influence on gastric mucosa. *Gastroenterology*. 2000;118(4):661-9.
180. Eissele R, Brunner G, Simon B, Solcia E, Arnold R. Gastric mucosa during treatment with lansoprazole: Helicobacter pylori is a risk factor for argyrophil cell hyperplasia. *Gastroenterology*. 1997;112(3):707-17.