

**UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR**

Faculdade de Ciências da Saúde



# *Helicobacter pylori*

Quando erradicar?

Por

**Pedro Manuel Negreiro de Moura Ferreira**

Orientada por

Doutora Fernanda Maria Trovão Maçôas

Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina

Julho 2008

Dissertação apresentada para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Medicina, realizada sob a orientação científica da Doutora Fernanda Maria Trovão Maçôas, Assistente Convidada da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, na Covilhã.

## DECLARAÇÕES

---

Declaro que esta dissertação é o resultado da minha investigação pessoal e independente, o seu conteúdo é original e todas as fontes consultadas estão devidamente mencionadas no texto, nas notas e na bibliografia.

Declaro ainda que esta dissertação não foi aceite em nenhuma outra instituição para qualquer grau, nem está a ser apresentada para obtenção de um outro grau para além daquele a que diz respeito.

O candidato,

---

Covilhã, 31 de Julho de 2008

Declaro que, tanto quanto me foi possível verificar, esta dissertação é o resultado da investigação pessoal e independente do candidato.

A orientadora,

---

Covilhã, 31 de Julho de 2008

## RESUMO

---

O *Helicobacter pylori* (*HP*) constitui uma entidade fundamental quando nos reportamos à patologia gastro-duodenal. As indicações para a erradicação desta bactéria constituem, actualmente, uma das grandes controvérsias na área da Gastroenterologia.

Com o objectivo principal de estabelecer o actual ponto de situação no que diz respeito às indicações para a erradicação do *HP*, realizámos uma revisão sistemática aprofundada do tema com base em artigos científicos de boa qualidade metodológica.

Existem duas indicações inequívocas para efectuar o tratamento de erradicação do *HP*: a doença péptica ulcerosa e o linfoma MALT gástrico de baixo grau.

Apesar da grande e continuada investigação nesta área, persistem ainda algumas dúvidas relativamente a determinadas situações clínicas em que o *HP* está envolvido como agente patogénico. São elas a dispepsia funcional, a doença de refluxo gastro-esofágico e a utilização concomitante de anti-inflamatórios não esteróides.

Nos doentes com anemia por deficiência de ferro inexplicada ou com púrpura trombocitopénica idiopática, recomenda-se que a infecção por *HP* seja investigada e tratada.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*, úlcera péptica, cancro gástrico, linfoma MALT gástrico, dispepsia, doença de refluxo gastro-esofágico, anti-inflamatórios não esteróides, anemia por deficiência de ferro, púrpura trombocitopénica idiopática.

## **AGRADECIMENTOS**

---

À Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, pela qualidade da formação oferecida e por me ter proporcionado a realização deste trabalho.

À minha orientadora, Doutora Fernanda Maçôas, por todo o apoio e orientação que me deu ao longo do processo de elaboração desta dissertação e por todos os conhecimentos científicos e ensinamentos que me transmitiu.

Aos meus colegas de trabalho, pela força e pelos conselhos que me deram. Em especial à Marisa Padilha e à Sara Rocha, pela ajuda a ultrapassar barreiras e pela amizade incondicional que sempre me demonstraram.

À secção de Informática da Faculdade de Ciências da Saúde, em especial ao Pedro Sousa, pela disponibilidade e colaboração na resolução de questões informáticas.

Aos meus pais, por sempre terem apoiado as minhas decisões, por acreditarem em mim e por todo o carinho demonstrado.

À minha irmã Ana Sofia, por me ter ajudado a contornar dificuldades, pela grande amizade e admiração reveladas e pela confiança que deposita em mim.

## ABREVIATURAS

---

AAS	Ácido acetilsalicílico
AINE's	Anti-inflamatórios não esteróides
CG	Cancro gástrico
DF	Dispepsia funcional
DRGE	Doença de refluxo gastro-esofágico
<i>HP</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
IBP	Inibidores da bomba de prótons
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>
PTI	Púrpura trombocitopénica idiopática
TSA	Teste de sensibilidade aos antibióticos

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

---

### FIGURAS

Figura 1 – Prevalência global da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	6
Figura 2 – Terapêutica de primeira linha na infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	49
Figura 3 – Terapêutica de segunda linha na infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	50

### QUADROS

Quadro I – Mecanismos envolvidos na carcinogênese do adenocarcinoma gástrico ...	11
Quadro II – Testes invasivos de diagnóstico da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	13
Quadro III – Testes não invasivos de diagnóstico da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	14

## ÍNDICE

---

Declarações .....	ii
Resumo .....	iii
Agradecimentos .....	iv
Abreviaturas .....	v
Lista de Ilustrações .....	vi
Índice .....	vii
I. Introdução .....	1
II. Metodologia .....	3
III. Epidemiologia da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	5
IV. Patogenia da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	7
V. Métodos de diagnóstico da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	12
VI. <i>Helicobacter pylori</i> e úlcera péptica .....	15
1. Úlcera gástrica .....	16
2. Úlcera duodenal .....	17
VII. <i>Helicobacter pylori</i> e dispepsia funcional .....	19
VIII. <i>Helicobacter pylori</i> e cancro gástrico .....	24
1. Cancro gástrico .....	25
2. Linfoma MALT (“ <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> ”) .....	27
IX. <i>Helicobacter pylori</i> e Doença de refluxo gastro-esofágico .....	30

X.	<i>Helicobacter pylori</i> e Anti-inflamatórios não esteróides .....	35
1.	Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> nos utilizadores recentes/novos utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides .....	38
2.	Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> nos utilizadores crónicos de anti-inflamatórios não esteróides, sem história de complicações de úlcera péptica .....	39
3.	Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> nos utilizadores crónicos de anti-inflamatórios não esteróides, com uma complicação recente de úlcera péptica .....	40
XI.	<i>Helicobacter pylori</i> e Anemia por deficiência de ferro .....	42
XII.	<i>Helicobacter pylori</i> e Púrpura trombocitopénica idiopática .....	45
XIII.	Esquemas de tratamento da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .....	48
XIV.	Conclusões e Perspectivas futuras .....	51
XV.	Referências bibliográficas .....	55
XVI.	Anexos .....	72
	Anexo I – Graus de evidência científica que suportam as recomendações formuladas no <i>Maastricht III Consensus</i> <i>Report</i> de 2007 .....	73

## **I. INTRODUÇÃO**

---

## I. INTRODUÇÃO

---

O *Helicobacter pylori* (HP) foi identificado por Warren e Marshall, em 1982<sup>(6,14,19)</sup>. Esta descoberta valeu aos dois investigadores australianos o Prémio Nobel da Medicina em 2005<sup>(14)</sup>. Anteriormente designada por *Campylobacter pylori*, a bactéria é um bacilo flagelado helicoidal Gram-negativo que coloniza as mucosas gástrica e duodenal<sup>(6,14,55)</sup>.

É fundamental esclarecer em que situações se deverá proceder à erradicação do *Helicobacter pylori*. Neste momento, existe a convicção de que a tentativa de eliminação da infecção de forma generalizada, além de se poder afigurar contraproducente nalgumas circunstâncias, será realisticamente impossível<sup>(6)</sup>.

Com este trabalho, pretende-se estabelecer o actual ponto de situação no que diz respeito às indicações para a erradicação do *Helicobacter pylori*. Dentre as várias entidades em que o *Helicobacter pylori* está envolvido como agente patogénico, a importância da sua erradicação não tem o mesmo grau de pertinência entre elas. Se é consensual que, no contexto de doença péptica ulcerosa, se deve erradicar o *Helicobacter pylori* em todos os indivíduos, é controversa a sua erradicação no âmbito da dispepsia funcional. Serão também consideradas outras situações, nomeadamente a infecção por HP associada ao cancro gástrico, à doença de refluxo gastro-esofágico, à utilização de anti-inflamatórios não-esteróides, à anemia por deficiência de ferro e à púrpura trombocitopénica idiopática.

## **II. METODOLOGIA**

---

## II. METODOLOGIA

---

Para uma revisão sistemática do tema, foi realizada uma pesquisa nas bases de dados MEDLINE (PubMed), googlescholar, b-on – “Biblioteca do Conhecimento Online”, DARE – “Database of Abstracts of Reviews of Effects” e TRIP Database – “Turning Research Into Practice”, com as palavras-chave “*Helicobacter pylori*”, “*Peptic ulcer*”, “*Gastric cancer*”, “*Gastric MALT Lymphoma*”, “*GORD – Gastro-oesophageal reflux disease*”, “*NSAIDs – Non-steroidal anti-inflammatory drugs*”, “*Dyspepsia*”, “*Iron deficiency anemia*” e “*Idiopathic thrombocytopenic purpura*” (termos MeSH), associadas ou não e, por vezes, complementadas por termos específicos. Limitou-se a pesquisa a artigos publicados entre Janeiro de 1994 e Março de 2008, nas línguas inglesa, portuguesa ou espanhola. Foram também utilizados oito artigos publicados entre 1989 e 1993 e três manuais em suporte escrito, pelo seu interesse bibliográfico.

### III. EPIDEMIOLOGIA DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

---



**IV. PATOGENIA DA INFECÇÃO POR  
*HELICOBACTER PYLORI***

---

#### IV. PATOGENIA DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

---

A infecção por *Helicobacter pylori* é adquirida por via oral e a principal forma de transmissão ocorre no seio familiar, durante o período infantil <sup>(55,119)</sup>. O veículo pelo qual ocorre a transmissão desta infecção varia consoante o grau de desenvolvimento do país em questão. Assim, nos países desenvolvidos, predomina a transmissão directa de indivíduo para indivíduo, pelo que o vómito, a saliva ou as fezes constituem a principal forma de contágio. Nos países em desenvolvimento, as águas contaminadas parecem ter maior importância na transmissão desta infecção. Actualmente, não existem evidências de transmissão zoonótica, apesar de o *Helicobacter pylori* já ter sido encontrado em primatas não humanos e ocasionalmente noutros animais <sup>(119)</sup>.

O *Helicobacter pylori* é responsável por uma inflamação gástrica crónica em todos os indivíduos infectados <sup>(55,119)</sup>. No entanto, a maioria dos indivíduos portadores de infecção por *HP* não apresenta evidências clínicas de doença <sup>(14,55)</sup>. O facto de alguns indivíduos desenvolverem doença clínica franca e outros não advém, provavelmente, das diferentes formas de combinação dos factores que concorrem para este equilíbrio. As variantes que parecem contribuir para a ocorrência ou não de doença são a existência de diferentes estirpes bacterianas, a susceptibilidade individual à doença e factores ambientais <sup>(55)</sup>.

As várias estirpes do *Helicobacter pylori* produzem diferentes factores de virulência que, em combinação com outros componentes bacterianos, podem causar lesão da mucosa gástrica. O *Helicobacter pylori* produz factores de superfície quimiotáticos para neutrófilos e monócitos que, por sua vez, concorrem para a destruição das células epiteliais. A referida bactéria sintetiza também proteases e fosfolipases que decompõem o complexo glicolipoproteico da camada de muco e bicarbonato que reveste a mucosa gástrica, reduzindo assim a eficácia desta primeira linha de defesa da mucosa. Além disso, o *Helicobacter pylori* expressa adesinas que facilitam a sua fixação às células do epitélio gástrico <sup>(55,119)</sup>.

A resposta inflamatória ao *Helicobacter pylori* consiste no recrutamento de neutrófilos, linfócitos B e T, plasmócitos e macrófagos. O *Helicobacter pylori* liga-se às moléculas do complexo major de histocompatibilidade de classe II expressas à superfície das células epiteliais gástricas, induzindo a sua apoptose <sup>(119)</sup>. Além disso, outro factor de toxicidade do *HP* consiste no conjunto de 31 genes inseridos no gene glutamato racemase denominado ilhéu de patogenicidade *cag* (*cag* PAI). Esta região é codificada por proteínas responsáveis pelo aumento do estado inflamatório da mucosa gástrica, uma vez que favorecem a infiltração de leucócitos polimorfonucleares e aumentam o nível de produção de interleucina 8 <sup>(8)</sup>. Um dos genes constituintes deste grupo é o *cagA*, que se localiza no final do ilhéu de patogenicidade *cag* PAI e que codifica a proteína CagA (*cytotoxin-associated gene*). Esta é translocada para o interior das células epiteliais gástricas provocando alterações no citoesqueleto e na morfologia destas células <sup>(117)</sup>. A infecção por *HP* também desencadeia uma forte resposta humoral local e sistémica. Esta produção de anticorpos não conduz à erradicação da bactéria, mas agrava a lesão tecidual <sup>(119)</sup>.

A infecção do antro gástrico pelo *Helicobacter pylori* leva a um aumento da secreção ácida gástrica mediada pela gastrina. Este mecanismo constitui um factor-chave na fisiopatologia da úlcera duodenal, uma vez que o incremento da secreção ácida gástrica conduz a um aumento da acidez duodenal. Para além disso, o *Helicobacter pylori* reduz a produção de bicarbonato pela mucosa duodenal, o que, conseqüentemente, diminui a resistência desta ao aumento da acidez no duodeno. Assim, ocorre lesão da mucosa duodenal e desenvolvimento de metaplasia gástrica no interior do bulbo duodenal. A presença de mucosa do tipo gástrico no duodeno possibilita que o *Helicobacter pylori* colonize esta região. As citotoxinas produzidas pela bactéria contribuem para a lesão da mucosa duodenal, associando-se, desta forma, ao efeito lesivo local do ácido. A integridade da mucosa duodenal fica comprometida, desenvolvendo-se duodenite erosiva e úlcera duodenal <sup>(87)</sup>.

É também essencial esclarecer de que forma a infecção por *Helicobacter pylori* concorre para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico. No quadro I encontram-se resumidos os mecanismos pelos quais o *HP* contribui para a carcinogénese do adenocarcinoma gástrico.

- **Factores de virulência do *Helicobacter pylori* possivelmente associados ao adenocarcinoma gástrico**
  - Ilhéu de patogenicidade
  - Variações genéticas (recombinações, mutações pontuais)
  - Cadeias *cagA*+
  - Genótipos *vacA s I* e *vacA m I*
- **Regulação dos receptores dos factores de crescimento pelo *Helicobacter pylori***
  - *Epidermal growth factor* (EGF)
  - EGFR-related factor (Her2/Neu)
  - Receptor *c-Met*
- **Aumento da motilidade celular**
  - Receptor *c-Met*
  - Proteína adaptadora
  - Fosfatase tirosínica SHP-2
  - Fosfolipase Cy
- **Evasão da apoptose**
  - Activação do receptor nuclear da hormona activadora da proliferação do peroxissoma- $\gamma$  (IPPAR- $\gamma$ )
- **Aumento da angiogénese**
  - Indução do factor de crescimento vascular endotelial A (VEGF-A)
- **Descontinuação dos contactos celulares**
  - Diminuição das proteínas das *tight-junctions* ZO-I e JAM
  - Fosforilação da *Git I*

**Quadro I – Mecanismos envolvidos na carcinogénese do adenocarcinoma gástrico**

Fonte: Malfertheiner *et al* 2006 <sup>(79)</sup>

**V. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR  
*HELICOBACTER PYLORI***

---

## V. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

---

Os métodos de diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori* podem dividir-se em dois grupos: os métodos invasivos e os métodos não invasivos. Contrariamente aos testes não invasivos, os testes invasivos requerem a realização de exame endoscópico (55).

Nos quadros II e III são apresentados, sumariamente, os métodos de diagnóstico da infecção por *HP* e as suas principais características.

Teste	Vantagens	Desvantagens
Teste rápido da urease	Execução rápida e simples	Alguns testes comerciais não são totalmente sensíveis antes de 24 horas
Exame histopatológico	Fornecer informações histológicas adicionais	A sensibilidade depende da experiência do examinador e da utilização de corantes especiais
Exame cultural	Permite a realização de antibiograma	A sensibilidade depende da experiência do examinador

**Quadro II** – Testes invasivos de diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori*

Adaptado de Harrison's Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> edition 2008 (55)

Teste	Acuidade diagnóstica	Vantagens / Aplicabilidade
Teste respiratório da <sup>13</sup> C-ureia	> 95%	Método de diagnóstico preciso, prático e de fácil execução
Pesquisa de antigénio nas fezes	<ul style="list-style-type: none"><li>• Apresenta uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 93%</li><li>• A sensibilidade do teste decresce para 69% se as amostras das fezes permanecerem 2-3 dias a temperatura ambiente<ul style="list-style-type: none"><li>○ É necessário armazenar as amostras a -20°C</li></ul></li></ul>	É apropriada a sua realização quando se pretende pesquisar múltiplas espécies simultaneamente
Serologia	80-84%	Está indicada a sua realização em situações específicas: <ul style="list-style-type: none"><li>• Hemorragia por úlcera péptica</li><li>• Atrofia gástrica</li><li>• Linfoma MALT</li><li>• Uso recente ou prolongado de IBP ou antibióticos</li></ul>

**Quadro III** – Testes não invasivos de diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori*

Fonte: Malfertheiner P *et al* 2007 <sup>(80)</sup> e Freitas D 2002 <sup>(35)</sup>

## **VI. *HELICOBACTER PYLORI* E ÚLCERA PÉPTICA**

---

## VI. *HELICOBACTER PYLORI* E ÚLCERA PÉPTICA

---

A infecção por *Helicobacter pylori* tem um importante papel na patogenia da úlcera péptica, facto que contribuiu para modificar o seu tratamento nas últimas décadas (17,51). Actualmente existe consenso internacional, tanto nas várias revisões sistemáticas (21,66,92,102) como nos guiões de prática clínica (43,81,111) e nas conferências de consenso (19,40,80), acerca da eficácia da erradicação do *Helicobacter pylori* nos doentes com úlcera péptica.

### 1. ÚLCERA GÁSTRICA

Cerca de 30 a 60% dos doentes com úlcera gástrica estão infectados pelo *Helicobacter pylori* (55).

A infecção por *HP* contribui para o desenvolvimento de úlcera gástrica através de uma interacção entre factores ligados à bactéria e factores relacionados com o hospedeiro (55,119).

A associação entre o *Helicobacter pylori* e a úlcera gástrica não é tão consistente como na úlcera duodenal. Desta forma, nos doentes com úlcera gástrica é recomendável investigar a presença de infecção por *HP* antes do início do tratamento de erradicação da bactéria (43).

O tratamento da úlcera gástrica com a erradicação do *Helicobacter pylori* nos indivíduos infectados pela bactéria leva a uma redução da recidiva de úlcera de 50 para

15% por ano <sup>(41)</sup>. Além disso, o tratamento de erradicação contribui para diminuir o intervalo de tempo durante o qual os doentes permanecem com úlcera activa. Na maioria dos indivíduos, elimina também a necessidade de efectuar terapêutica de manutenção com fármacos supressores da secreção ácida gástrica após a cura da úlcera <sup>(93)</sup>.

## 2. ÚLCERA DUODENAL

Estudos iniciais sugeriram que aproximadamente 95% dos casos de úlcera duodenal estavam associados a infecção por *Helicobacter pylori*. Esta percentagem tem vindo a diminuir paralelamente à queda da prevalência da infecção por esta bactéria <sup>(6)</sup>. Hoje, sabe-se que o *Helicobacter pylori* é encontrado em cerca de 70% dos indivíduos com úlcera duodenal <sup>(55)</sup>.

Como está documentada uma forte associação entre o *Helicobacter pylori* e a úlcera duodenal, é prescindível averiguar a presença de infecção por *HP* antes do início do tratamento de erradicação. Todos os doentes com úlcera duodenal devem ser submetidos à terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori* <sup>(43)</sup>, excepto num contexto óbvio de toma de AINE's.

Na úlcera duodenal, a erradicação do *Helicobacter pylori* nos indivíduos infectados pela bactéria leva à cura da doença. O tratamento de erradicação deste microrganismo conduz a uma redução da taxa de recidiva anual, após cicatrização da úlcera, de 20-70% para 5% <sup>(6)</sup>. Concluiu-se também que a hemorragia como complicação de úlcera duodenal, em regra, não ocorre após a erradicação bem sucedida do *Helicobacter pylori* <sup>(39)</sup>.

De um modo geral, no *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> foi definido que a úlcera gástrica e a úlcera duodenal (activas ou não, incluindo a doença péptica ulcerosa complicada) são indicações claras, com nível de evidência 1a e grau de recomendação A<sup>1</sup>, para proceder à erradicação do *Helicobacter pylori* nos indivíduos infectados.

---

<sup>1</sup> Consultar o anexo I

---

## **VII. *HELICOBACTER PYLORI* E DISPEPSIA FUNCIONAL**

---

## VII. *HELICOBACTER PYLORI* E DISPEPSIA FUNCIONAL

---

A dispepsia funcional (DF) define-se como uma dor ou desconforto persistente ou recorrente, localizada(o) ao abdómen superior <sup>(84,121)</sup>, na ausência de uma etiologia identificável após uma investigação diagnóstica adequada <sup>(84,112)</sup>. Entende-se por desconforto a existência de uma sensação subjectiva e desagradável, caracterizada por saciedade precoce, enfartamento, distensão ou náuseas <sup>(121)</sup>.

A DF constitui frequentemente um diagnóstico de exclusão <sup>(6,84)</sup>, pelo que o diagnóstico diferencial desta entidade compreende patologias tão diversas como a doença péptica ulcerosa, o cancro gástrico, a doença de refluxo gastro-esofágico, a síndrome do intestino irritável, a doença biliar, a pancreatite crónica, a dispepsia induzida por drogas, a doença psiquiátrica, a gastropatia diabética, os desequilíbrios metabólicos, a neoplasia do pâncreas e a isquémia do miocárdio <sup>(6)</sup>.

A prevalência de dispepsia funcional na população ocidental varia entre 20 e 40% <sup>(124)</sup>. Entre os factores apontados como responsáveis pela variabilidade da prevalência da dispepsia nas diferentes regiões geográficas destacam-se a variabilidade da infecção pelo *Helicobacter pylori*, os critérios de diagnóstico e a metodologia utilizada na avaliação da sintomatologia <sup>(84)</sup>.

A relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o desenvolvimento de quadros de dispepsia funcional tem sido amplamente discutida a nível mundial.

A associação entre a infecção por *HP* e a gastrite crónica superficial está bem estabelecida. No entanto, é controverso o papel que esta inflamação gástrica crónica possa desempenhar no aparecimento de sintomas dispépticos <sup>(12,130)</sup>.

Partindo do pressuposto que o *Helicobacter pylori* contribui para o desencadeamento de DF, a infecção por esta bactéria deveria ser mais frequente nos doentes com este tipo de dispepsia comparativamente aos indivíduos sem dispepsia. Desta forma, foram levados a cabo múltiplos estudos epidemiológicos com o objectivo de mostrar ou desmentir esta maior prevalência da infecção por *HP* nos doentes dispépticos. Os resultados desses estudos revelaram-se contraditórios. Por um lado, alguns deles apontaram para uma prevalência mais elevada da infecção por *HP* nos doentes com dispepsia funcional do que nos indivíduos assintomáticos <sup>(4,54)</sup>, aumentando assim a possibilidade da referida infecção ser a causa dos sintomas dispépticos num subgrupo desses doentes. Por outro lado, existem estudos que não mostram qualquer associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e os sintomas dispépticos <sup>(71,107,118)</sup>.

Em Portugal, estima-se que a prevalência da infecção por *HP* nos indivíduos com dispepsia funcional seja de cerca de 79% <sup>(115)</sup>.

Uma outra forma de avaliação do papel do *Helicobacter pylori* na DF consiste em estimar o grau de melhoria sintomática da dispepsia que possa eventualmente resultar do tratamento de erradicação da bactéria. Foram desenvolvidos vários estudos no sentido de avaliar o efeito da terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori* na resolução dos sintomas dispépticos nos indivíduos simultaneamente *HP* positivos e com dispepsia funcional. Mais uma vez, as conclusões desses estudos não foram

consonantes. Alguns deles revelaram um benefício sintomático estatisticamente significativo do tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* nos doentes com dispepsia funcional <sup>(48,78,85)</sup>, enquanto outros não mostraram vantagem expressiva da terapêutica de erradicação na resolução dos sintomas dispépticos <sup>(9,42,122,123)</sup>.

Há diversos argumentos que apoiam a terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori* nos indivíduos com DF.

Uma revisão sistemática que inclui a avaliação económica do tratamento de erradicação do *HP* nos doentes com dispepsia funcional <sup>(91)</sup> mostra que este tratamento proporciona uma melhoria dos sintomas dispépticos de um modo custo-efectivo.

Uma proporção significativa de indivíduos *HP* positivos e com dispepsia funcional desenvolve doença péptica ulcerosa que poderá ser prevenida com a erradicação do *Helicobacter pylori*. Doze meses após o diagnóstico de dispepsia funcional e se não for erradicada a bactéria, verifica-se que 4 a 21% destes doentes apresentam úlcera péptica. Esta percentagem diminui no caso de se efectuar o tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* <sup>(38,42,85,123)</sup>.

Um outro factor a salientar é a possível interacção que poderá existir entre a infecção por *HP* e o tratamento com inibidores da bomba de protões. Verifica-se que uma proporção substancial de doentes com DF está medicada com inibidores de bomba de protões. Este tipo de terapêutica acelera a progressão para gastrite atrófica moderada a severa na presença de infecção por *Helicobacter pylori*, mas não na sua ausência <sup>(61,76)</sup>.

Existem também dados que contrariam o tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* nos doentes com DF.

Pantoflickova *et al* realizaram uma meta-análise de vários estudos <sup>(99)</sup> em que concluíram que não há uma diferença significativa entre a percentagem de doentes com dispepsia funcional que se tornam assintomáticos um ano após a terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori* (35%) e a proporção daqueles que apresentam resolução dos sintomas dispépticos posteriormente ao tratamento com placebo (30%). Considerando o melhor cenário, apenas um em cada vinte indivíduos com DF beneficiaria da erradicação do *Helicobacter pylori*. Este benefício terapêutico tem pouco relevo atendendo às desvantagens da erradicação da bactéria. Para além do custo elevado do tratamento, a terapêutica de erradicação do *HP* pode conduzir à ocorrência de efeitos colaterais indesejáveis dos antibióticos, ao desenvolvimento de DRGE e/ou ao crescimento de estirpes bacterianas resistentes <sup>(2,63)</sup>.

Breslin NP *et al* <sup>(11)</sup> consideram que não há evidências científicas suficientes para assegurar que o risco de cancro gástrico e de úlcera péptica é maior nos doentes *HP* positivos e com dispepsia funcional do que em indivíduos assintomáticos.

No *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> foi estipulado, com nível de evidência 1a e grau de recomendação A<sup>2</sup>, que a erradicação do *Helicobacter pylori* é uma opção apropriada nos doentes infectados pelo *HP* e com dispepsia funcional. Foi também estabelecido, com nível de evidência 2a e grau de recomendação B<sup>2</sup>, que a eficácia do tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* é menor nos grupos populacionais com baixa prevalência da infecção por *HP*. Nestas situações, a terapêutica continuada com inibidores da bomba de protões é uma opção válida.

---

<sup>2</sup> Consultar o anexo I

---

## **VIII. *HELICOBACTER PYLORI* E CANCRO GÁSTRICO**

---

## VIII. *HELICOBACTER PYLORI* E CANCRO GÁSTRICO

---

### 1. CANCRO GÁSTRICO

O cancro gástrico (CG) é o quarto tipo de neoplasia mais comum e constitui a segunda causa de morte por cancro a nível mundial <sup>(29)</sup>. Nos últimos anos tem-se verificado uma descida da incidência de CG, sobretudo nos países do mundo ocidental <sup>(29,55)</sup>. No entanto, a taxa de incidência de CG é ainda globalmente elevada, cifrando-se em aproximadamente 934 000 novos casos por ano <sup>(29)</sup>. As maiores taxas de incidência deste tipo de neoplasia observam-se na Ásia oriental, na zona leste da Europa e na América do Sul <sup>(29,55)</sup>.

Cerca de 85% de todos os cancros gástricos são adenocarcinomas. Os restantes 15% representam linfomas e tumores do estroma gastrointestinal <sup>(55)</sup>. Segundo a classificação de Lauren, o adenocarcinoma gástrico pode dividir-se em dois tipos histológicos: intestinal e difuso <sup>(35,55)</sup>. O tipo intestinal é melhor diferenciado e mais frequente nas zonas de alto risco, estando associado a factores ambientais e dietéticos. Contrariamente, o tipo difuso é mal diferenciado, acarreta um pior prognóstico e é mais comum em populações de baixo risco, parecendo existir uma predisposição genética <sup>(35)</sup>. Tanto o CG de tipo intestinal como o de tipo difuso estão fortemente relacionados com a infecção por *Helicobacter pylori* <sup>(127)</sup>.

Vários estudos retrospectivos e prospectivos mostraram uma significativa correlação positiva entre a infecção por *HP* e o risco de cancro gástrico <sup>(49,52)</sup>. Uma

meta-análise de doze estudos caso-controlo <sup>(49)</sup> revelou que o risco de desenvolvimento de CG é cerca de três vezes maior nos indivíduos *HP* positivos comparativamente àqueles não infectados pela bactéria.

Durante o período de gastrite atrófica e de metaplasia intestinal que antecede a displasia e o desenvolvimento de cancro gástrico, há uma diminuição acentuada da colonização da mucosa gástrica pelo *HP*. Esta redução da colonização da mucosa gástrica pode conduzir a resultados negativos no despiste da infecção por *HP* em doentes previamente infectados pela bactéria e que vieram a desenvolver CG <sup>(33)</sup>. O exposto leva-nos a considerar que a associação entre a infecção por *HP* e o cancro gástrico pode ter sido subestimada em muitos estudos epidemiológicos.

Brenner H *et al* <sup>(10)</sup> sublinham mesmo que a infecção por *HP* não só aumenta o risco de CG, como também pode constituir praticamente uma condição necessária para o desenvolvimento deste tipo de neoplasia. Um grande estudo prospectivo levado a cabo por Uemura N *et al* <sup>(127)</sup> suporta a referida teoria. Neste ensaio, todos os 1526 participantes apresentavam úlcera gástrica, úlcera duodenal, hiperplasia gástrica ou dispepsia funcional, no momento da inclusão no estudo. Formaram-se dois grupos: um deles (n=1246) constituído por doentes portadores da infecção por *HP*; o outro (n=280) composto por indivíduos não infectados pela bactéria. Constatou-se que no grupo dos doentes não infectados, nenhum deles desenvolveu CG. Em contrapartida, no grupo dos indivíduos infectados pelo *HP*, 36 deles (2.9%) desenvolveram neoplasia gástrica.

Apesar da associação entre a infecção crónica por *HP* e o desenvolvimento de CG estar bem estabelecida, ainda persistem dúvidas quanto ao papel da erradicação da bactéria na prevenção do cancro gástrico <sup>(98)</sup>.

Com o intuito de avaliar o papel da terapêutica de erradicação do *HP* na prevenção da neoplasia gástrica em indivíduos com gastrite crónica induzida pela bactéria e com ou sem lesões pré-malignas, foram realizados vários estudos de seguimento a longo prazo <sup>(56,74,98,109,132)</sup>. A maioria desses ensaios revelou uma menor incidência de CG após o tratamento de erradicação do *HP* <sup>(56,74,98,132)</sup>. Em contrapartida, um estudo japonês publicado em 2005 <sup>(109)</sup> não mostrou qualquer vantagem da erradicação do *HP* como forma de prevenção do CG.

## 2. LINFOMA MALT (“*mucosa-associated lymphoid tissue*”)

Após o adenocarcinoma, o linfoma é a segunda neoplasia gástrica maligna mais frequente <sup>(35)</sup>. O linfoma gástrico primário representa 10% da totalidade dos linfomas, constituindo o estômago a localização extranodal mais comum de linfoma não-Hodgkin <sup>(28)</sup>. Mais de 95% dos linfomas gástricos primários são linfomas não-Hodgkin <sup>(28,35)</sup> e destes, mais de 90% derivam de células B <sup>(28)</sup>. Os linfomas gástricos de células B são correntemente designados por linfomas MALT (“*mucosa-associated lymphoid tissue*”) ou MALTomas <sup>(28,35)</sup>.

A incidência do linfoma MALT gástrico apresenta variações geográficas <sup>(128)</sup>. A taxa de incidência europeia mais elevada (13 por 100 000 habitantes/ano) foi descrita no nordeste de Itália, onde a prevalência da infecção por *HP* é também muito alta, cifrando-se nos 80% entre a população adulta <sup>(25)</sup>. Nos Estados Unidos da América, a incidência estimada de linfoma MALT gástrico situa-se entre 1/30 000 e 1/80 000 nos

indivíduos infectados pelo *HP* <sup>(28)</sup>. O atingimento é semelhante entre os indivíduos de ambos os sexos e a idade média dos doentes na altura do diagnóstico ronda os 55 a 60 anos <sup>(94,108)</sup>.

A infecção por *HP* tem sido considerada um factor patogénico importante no desenvolvimento de linfoma MALT gástrico. Entre 72 a 98% dos doentes com linfoma MALT gástrico de baixo grau estão infectados pelo *HP* <sup>(133)</sup>.

Experiências *in vitro* demonstraram que as células neoplásicas do linfoma MALT gástrico proliferam em resposta à infecção por *HP* estirpe-específica e que esta resposta é dependente da activação das células T pela bactéria <sup>(7,53)</sup>. A infecção crónica pelo *HP* condiciona um recrutamento de células B e T para a mucosa gástrica, sendo a proliferação das células B secundária à activação específica por células T reactivas e citocinas <sup>(7,53)</sup>. Esta estimulação antigénica prolongada acarreta uma selecção positiva dos clones de células B com maior afinidade antigénica, dando origem a uma proliferação oligoclonal deste tipo de células. Com a manutenção do estímulo antigénico estão criadas as condições para que, nesta população oligoclonal, surjam alterações celulares a nível genético que resultam, por fim, na expansão monoclonal e na transformação neoplásica <sup>(37)</sup>.

Cerca de 62% dos doentes com linfoma MALT gástrico de baixo grau apresentam remissão completa do tumor, doze meses após o tratamento de erradicação do *HP* <sup>(30,31)</sup>.

A resistência do tumor à terapêutica de erradicação está fortemente associada a determinadas anomalias genéticas do hospedeiro, como a presença da translocação t(11;18)(q21;q21) que justapõe a terminação –amino do gene *API2* à terminação – carboxi do gene *MALT1* <sup>(55)</sup>. O produto de fusão *API2/MALT1* leva a uma supressão da apoptose e prediz uma falha na resposta ao tratamento de erradicação do *HP* <sup>(80)</sup>.

No *Maastricht III Consensus* de 2007<sup>(80)</sup> foi vinculado, com nível de evidência 1c e grau de recomendação A<sup>3</sup>, que a erradicação do *Helicobacter pylori* deve ser o tratamento de primeira linha nos doentes *HP* positivos com linfoma MALT gástrico de baixo grau no estadio I.

---

<sup>3</sup> Consultar o anexo I

**IX. *HELICOBACTER PYLORI* E DOENÇA DE REFLUXO  
GASTRO-ESOFÁGICO**

---

## **IX. *HELICOBACTER PYLORI* E DOENÇA DE REFLUXO GASTRO-ESOFÁGICO**

---

Os efeitos da infecção por *Helicobacter pylori* nos indivíduos com doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE) têm sido intensamente debatidos nos últimos anos. Os estudos epidemiológicos e os ensaios clínicos mais recentes evidenciam dados contraditórios no que diz respeito à possível associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a doença de refluxo gastro-esofágico <sup>(20,134)</sup>.

A incidência de doenças gastroduodenais, como a úlcera péptica e o cancro gástrico, está a diminuir nos países ocidentais, paralelamente à redução da prevalência da infecção por *Helicobacter pylori*. Pelo contrário, nesses mesmos países tem-se observado um aumento da incidência da doença de refluxo gastro-esofágico e do adenocarcinoma esofágico <sup>(20)</sup>. Assim, pode constatar-se que a descida da prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* nos países desenvolvidos tem sido acompanhada por um aumento da incidência da DRGE e das suas complicações <sup>(80)</sup>. A natureza desta relação inversa entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a doença de refluxo gastro-esofágico ainda é obscura <sup>(20,80)</sup>.

Foram evocados dois mecanismos hipotéticos para explicar a associação inversa entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a doença de refluxo gastro-esofágico. Por um lado, a gastrite do corpo ou, numa fase mais avançada, a gastrite atrófica multifocal provocadas pela infecção por *HP* levam a uma redução da produção de ácido e a hipocloridria. Assim, diminui o risco de desenvolvimento de DRGE. Por outro lado,

quando o *Helicobacter pylori* é erradicado, a secreção ácida gástrica é restabelecida e a produção de amónia e de outras substâncias neutralizantes do ácido diminui. Desta forma, torna-se mais provável o desenvolvimento de DRGE <sup>(6,20,59,119,134)</sup>.

Alguns estudos mostraram uma menor prevalência da doença de refluxo gastro-esofágico erosiva na presença de gastrite atrófica originada pela infecção por *Helicobacter pylori* <sup>(58,135)</sup>, tendo sido até realçado o papel protector da gastrite do corpo no desenvolvimento de DRGE <sup>(26)</sup>.

Segundo um estudo japonês recente <sup>(59)</sup>, verificou-se mesmo um aumento significativo da secreção ácida gástrica após a erradicação do *Helicobacter pylori* numa pequena amostra de indivíduos que, posteriormente, também desenvolveram doença de refluxo gastro-esofágico erosiva. Contudo, a condição necessária para que este facto ocorra é um comprometimento pré-existente da barreira anti-refluxo, como mostraram outros autores <sup>(44)</sup>.

Em contraste com os achados japoneses <sup>(44,59)</sup>, estudos europeus não encontraram diferenças no padrão da pHmetria de 24 horas dos indivíduos com doença de refluxo gastro-esofágico e *HP* positivos ou negativos <sup>(83,103,126,136)</sup>. Para além disso, a maioria dos estudos mostrou que a erradicação do *Helicobacter pylori* não aumenta os parâmetros de refluxo <sup>(67,77,86)</sup> nem exacerba os sintomas nos indivíduos com DRGE prévia <sup>(22,60,90)</sup>.

Perante estes resultados díspares, no *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> foi vinculada, com nível de evidência 1b e grau de recomendação A<sup>4</sup>, a posição de que a erradicação do *Helicobacter pylori* não causa doença de refluxo gastro-esofágico <sup>(19,81)</sup>.

---

<sup>4</sup> Consultar o anexo I

Ao tentar estabelecer uma relação entre a doença de refluxo gastro-esofágico e a infecção por *Helicobacter pylori*, torna-se fundamental esclarecer de que forma esta infecção influi no tratamento da referida doença.

Mais de 70% dos indivíduos com doença de refluxo gastro-esofágico fazem uso prolongado de fármacos supressores da secreção ácida gástrica. Está claramente estabelecida a eficácia dos inibidores da bomba de protões (IBP) no tratamento da DRGE. Nos indivíduos com doença de refluxo não erosiva e esofagite moderada, recomenda-se uma diminuição progressiva da dose dos IBP, até atingir uma dose de manutenção <sup>(134)</sup>.

A cura e a melhoria dos sintomas nos indivíduos com DRGE estão directamente relacionadas com um aumento do pH intragástrico durante o tratamento. Assim, postulou-se a hipótese de que a resposta à terapêutica com IBP seria melhor nos doentes infectados pelo *Helicobacter pylori* do que naqueles não infectados. Existem estudos que mostram que, na doença de refluxo gastro-esofágico severa, o tratamento com IBP é ligeiramente mais eficaz nos indivíduos infectados pelo *Helicobacter pylori* do que naqueles não portadores da infecção <sup>(50)</sup>.

O impacto clínico do aumento da potência dos inibidores da bomba de protões na presença da infecção por *HP* não é significativo nos indivíduos com doença de refluxo gastro-esofágico leve a moderada. Nestes indivíduos, que constituem a maioria dos doentes com DRGE, não é detectável uma diferença na eficácia dos IBP entre os infectados pelo *Helicobacter pylori* e os não infectados <sup>(82)</sup>. Além disso, um reforço da dose dos IBP para um controlo adequado da doença a longo prazo raramente é necessário <sup>(110)</sup>.

No *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> foi definido que a erradicação do *Helicobacter pylori* não contribui para a exacerbação dos sintomas da DRGE, tanto nos indivíduos não tratados <sup>(90)</sup> como nos indivíduos a realizar tratamento de manutenção com inibidores da bomba de prótons <sup>(19,62)</sup>. Para além disso, foi estipulado que nos países ocidentais (com nível de evidência 1b e grau de recomendação A<sup>5</sup>) a erradicação do *Helicobacter pylori* não afecta a eficácia da terapêutica com inibidores da bomba de prótons nos indivíduos com doença de refluxo gastro-esofágico <sup>(80,81)</sup>.

---

<sup>5</sup> Consultar o anexo I

**X. *HELICOBACTER PYLORI* E ANTI-INFLAMATÓRIOS  
NÃO ESTERÓIDES**

---

## **X. *HELICOBACTER PYLORI* E ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES**

---

A relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a utilização de anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) na etiopatogenia da úlcera péptica é complexa e tem sido amplamente estudada. Actualmente, a infecção por *HP* e o uso de AINE's são considerados dois factores de risco independentes para o desenvolvimento de úlcera péptica <sup>(6,113,120)</sup>.

Os anti-inflamatórios não esteróides contribuem para o desenvolvimento de úlcera péptica através de diferentes mecanismos. Por um lado, a maioria dos AINE's, incluindo o ácido acetilsalicílico (AAS), permanece numa forma lipofílica não ionizada no ambiente de acidez gástrica. Nestas condições, estes compostos migram para o interior das células epiteliais gástricas e são ionizados. A retenção de iões conduz a lesão celular, por toxicidade directa. Assim, aumenta a permeabilidade celular e ocorre difusão retrógrada de iões H<sup>+</sup> e pepsina <sup>(55,57)</sup>. Por outro lado, os anti-inflamatórios não esteróides proporcionam uma inflamação tópica através do recrutamento de leucócitos, o que, eventualmente, resulta numa constrição capilar e isquémia <sup>(57)</sup>. Contudo, o principal efeito tóxico gástrico dos AINE's advém da inibição da ciclooxigenase-1. Essa inibição conduz a um bloqueio da síntese de prostaglandinas, dificultando a defesa e a reparação da mucosa <sup>(55,57)</sup>. Além disso, afecta a agregação plaquetária, promovendo complicações hemorrágicas <sup>(57)</sup>.

A interacção entre a infecção por *HP* e a utilização de anti-inflamatórios não esteróides no desenvolvimento de úlcera péptica e de complicações de úlcera foi avaliada em vários estudos coorte e caso-controlo. Todavia, os achados desses estudos foram controversos. Alguns deles apontaram para um papel independente ou aditivo entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de AINE's na ocorrência de complicações gastrointestinais <sup>(1,24,64,70,96,100)</sup>. Outros mostraram uma não-associação ou até um papel protector da infecção por *HP* nos utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides <sup>(75,104,116)</sup>.

Uma meta-análise de vários estudos publicada em 2002 <sup>(51)</sup> mostrou que há um potencial sinergismo entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteróides, no que diz respeito ao desenvolvimento de úlcera péptica e à ocorrência de hemorragia por úlcera. Verificou-se que a infecção por *HP* aumenta o risco de úlcera péptica em 3.53 vezes, nos utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides. Por outro lado, a utilização de AINE's também eleva o risco de úlcera péptica em 3.55 vezes, nos indivíduos portadores de infecção pelo *Helicobacter pylori* <sup>(51)</sup>. De um modo geral, o risco de úlcera péptica é cerca de 61 vezes superior nos indivíduos simultaneamente infectados pelo *Helicobacter pylori* e utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides, comparativamente àqueles em que nenhum destes factores de risco está presente <sup>(51)</sup>. Além disso, constatou-se que o risco de hemorragia por úlcera é 1.79 vezes maior nos indivíduos infectados pelo *Helicobacter pylori* e 4.85 vezes maior nos utilizadores de AINE's. Quando ambos os factores estão presentes, o risco de hemorragia é 6.13 vezes superior <sup>(51)</sup>.

Foi também demonstrado que a infecção por *Helicobacter pylori* aumenta o risco de hemorragia gastrointestinal alta, mesmo nos indivíduos medicados cronicamente com AAS em baixas doses <sup>(70)</sup>.

Deste modo, pode afirmar-se que a infecção por *Helicobacter pylori* e o uso de anti-inflamatórios não esteróides são, pelo menos, factores de risco independentes para o desenvolvimento de úlcera péptica e para a ocorrência de hemorragia por úlcera.

#### **1. ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NOS UTILIZADORES RECENTES/NOVOS UTILIZADORES DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES**

O risco de hemorragia gastrointestinal nos utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides está fortemente relacionado com a duração do uso do fármaco. Esse risco é maior nos novos utilizadores de AINE's e nos indivíduos que iniciaram a toma do fármaco recentemente, comparativamente aos utilizadores crónicos de anti-inflamatórios não esteróides<sup>(73)</sup>. Desta forma, tornou-se fundamental analisar o possível efeito benéfico da erradicação do *Helicobacter pylori* nos utilizadores recentes de AINE's.

Vários estudos mostraram que, nos doentes infectados pelo *Helicobacter pylori* e novos utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides, a erradicação da bactéria antes do uso do fármaco contribui para uma significativa redução do risco de úlcera péptica e de hemorragia gastrointestinal alta<sup>(16,17,131)</sup>.

## **2. ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NOS UTILIZADORES CRÓNICOS DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES, SEM HISTÓRIA DE COMPLICAÇÕES DE ÚLCERA PÉPTICA**

Hawkey *et al* levaram a cabo um estudo <sup>(47)</sup> que envolveu 285 indivíduos infectados pelo *Helicobacter pylori* e, concomitantemente, utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides numa dose mínima do fármaco durante, pelo menos, seis meses. Formaram-se dois grupos: um deles (n=142) foi submetido a uma terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori* com omeprazole, amoxicilina e claritromicina durante uma semana; o outro (n=143) efectuou um tratamento com omeprazole e antibióticos placebo ao longo de uma semana. Após seis meses, constatou-se que, nos indivíduos com úlcera péptica prévia devido à utilização crónica de AINE's, a erradicação do *Helicobacter pylori* não se mostrou mais eficaz na manutenção da remissão da úlcera do que o tratamento com inibidor da bomba de prótons e placebo <sup>(47)</sup>.

O tratamento prolongado com IBP é também preferível à erradicação isolada do *Helicobacter pylori* para prevenir a hemorragia gastrointestinal alta <sup>(15)</sup>.

### **3. ERRADICAÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* NOS UTILIZADORES CRÓNICOS DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTERÓIDES, COM UMA COMPLICAÇÃO RECENTE DE ÚLCERA PÉPTICA**

Os indivíduos com uma história recente de hemorragia gastrointestinal alta ou outras complicações de úlcera péptica constituem um subgrupo particular de utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides, que apresenta um maior risco de recorrência da hemorragia com a continuação da terapêutica <sup>(69)</sup>. Há duas estratégias passíveis de prevenir a hemorragia neste subgrupo de utilizadores de AINE's. Por um lado, a utilização concomitante de um inibidor da bomba de prótons e, por outro lado, a erradicação do *Helicobacter pylori* nos indivíduos infectados.

Torna-se fundamental salientar um grande estudo <sup>(15)</sup> que envolveu 400 indivíduos simultaneamente infectados pelo *Helicobacter pylori*, utilizadores crónicos de anti-inflamatórios não esteróides e com antecedentes de úlcera péptica complicada de hemorragia. Verificou-se que, nos utilizadores crónicos de AAS, a erradicação do *Helicobacter pylori* é eficaz na prevenção da recorrência de hemorragia <sup>(15,65)</sup>. Contrariamente, nos utilizadores crónicos de naproxeno, a erradicação isolada do *Helicobacter pylori* não se mostrou eficaz para prevenir a recidiva de hemorragia gastrointestinal alta <sup>(15)</sup>.

Para sintetizar todos os dados científicos apresentados, no *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> foi vinculado que:

- Nos utilizadores recentes/novos utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides, a erradicação do *Helicobacter pylori* pode prevenir a úlcera péptica ou a hemorragia como complicação de úlcera (nível de evidência 1b e grau de recomendação A<sup>6</sup>);
- Nos utilizadores crónicos de anti-inflamatórios não esteróides com úlcera péptica e/ou hemorragia por úlcera, o tratamento de manutenção com um inibidor da bomba de prótons é mais eficaz do que a erradicação do *Helicobacter pylori* na prevenção da recorrência de úlcera ou de hemorragia (nível de evidência 1b e grau de recomendação A<sup>6</sup>);
- Os doentes que utilizam cronicamente o ácido acetilsalicílico e que têm um episódio de hemorragia gastrointestinal alta devem ser testados para o *Helicobacter pylori*. Caso o resultado seja positivo, deverão ser submetidos a terapêutica de erradicação do *Helicobacter pylori*, como forma de prevenir a recidiva de hemorragia.

---

<sup>6</sup> Consultar o anexo I

**XI. *HELICOBACTER PYLORI* E ANEMIA POR  
DEFICIÊNCIA DE FERRO**

---

## **XI. *HELICOBACTER PYLORI* E ANEMIA POR DEFICIÊNCIA DE FERRO**

---

A associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a anemia por deficiência de ferro foi já demonstrada em vários estudos epidemiológicos <sup>(89,95,101)</sup>. Destacam-se três possíveis mecanismos patogénicos responsáveis pela anemia ferropénica nos indivíduos infectados pelo *HP* <sup>(95)</sup>:

- A gastrite crónica do corpo gástrico originada pela infecção por *HP* leva a uma diminuição da secreção ácida gástrica que, por sua vez, conduz a uma redução na absorção de ferro;
- A gastrite erosiva eventualmente ocasionada pela infecção por *HP* predispõe a uma perda de sangue oculto nas fezes;
- O *HP* consome ferro para o seu crescimento, o que condiciona necessidades aumentadas deste ião.

Annibale B *et al* realizaram um estudo <sup>(3)</sup> que envolveu 30 indivíduos com uma longa história de anemia por deficiência de ferro, nos quais a gastrite provocada pela infecção por *HP* constituía o único achado patológico gastrointestinal. Estes doentes foram submetidos a um tratamento de erradicação do *HP* com amoxicilina e metronidazol, e a uma descontinuação da terapêutica de reposição de ferro. Foram efectuadas reavaliações analíticas 6 e 12 meses após a erradicação da bactéria. Aos 6 meses, 75% dos indivíduos recuperaram da anemia, tendo os valores de ferritina subido

de  $5.7 \pm 0.7$   $\mu\text{g/L}$  para  $24.5 \pm 5.2$   $\mu\text{g/L}$ . Aos 12 meses, constatou-se que 91.7% dos doentes recuperaram da anemia.

Ciacci C *et al* <sup>(18)</sup> concluíram também que a erradicação da bactéria melhora a absorção oral de ferro.

Com base nestes achados, no *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> foi postulado que a erradicação do *HP* reverte a anemia por deficiência de ferro nos doentes com gastrite assintomática. Assim, neste consenso internacional definiu-se que a infecção por *HP* deve ser investigada e tratada em todos os doentes com anemia ferropénica sem outra causa evidente.

**XII. *HELICOBACTER PYLORI* E PÚRPURA  
TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA**

---

## **XII. *HELICOBACTER PYLORI* E PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA IDIOPÁTICA**

---

A púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) é uma doença auto-ímmune adquirida. Caracteriza-se por uma diminuição da contagem de plaquetas no sangue periférico, de causa desconhecida, secundária à destruição excessiva de plaquetas por mecanismos imunológicos. A doença é provocada por auto-anticorpos reactivos que se fixam aos receptores na membrana das plaquetas, encurtando a sua sobrevivência <sup>(55)</sup>.

Foi proposta uma associação entre a infecção por *HP* e a púrpura trombocitopénica idiopática, já que múltiplos ensaios revelam um aumento significativo da contagem de plaquetas nos doentes com PTI após o tratamento de erradicação do *HP* <sup>(5,27,34)</sup>. Existem mesmo estudos que sugerem que a prevalência da infecção por *HP* é mais elevada nos doentes com PTI do que nos indivíduos-controlo <sup>(36)</sup>.

Um estudo recente publicado em 2006 <sup>(5)</sup> envolveu 37 doentes com PTI que foram submetidos a um esquema de erradicação do *HP*, independentemente de terem sido ou não portadores da infecção pela bactéria. Verificou-se uma resposta terapêutica, definida por uma contagem de plaquetas  $>100 \times 10^9/L$  após 24 semanas do início do tratamento, em 62% dos doentes *HP* positivos. Nenhum dos indivíduos *HP* negativos respondeu à terapêutica de erradicação. Perante estes resultados, concluiu-se que a recuperação na contagem de plaquetas nos indivíduos portadores da infecção por *HP* se

deveu ao desaparecimento da bactéria, tendo sido mediada, em parte, pela supressão da produção de auto-anticorpos anti-plaquetários.

No *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> recomenda-se investigar e tratar a infecção por *HP* em todos os doentes com PTI.

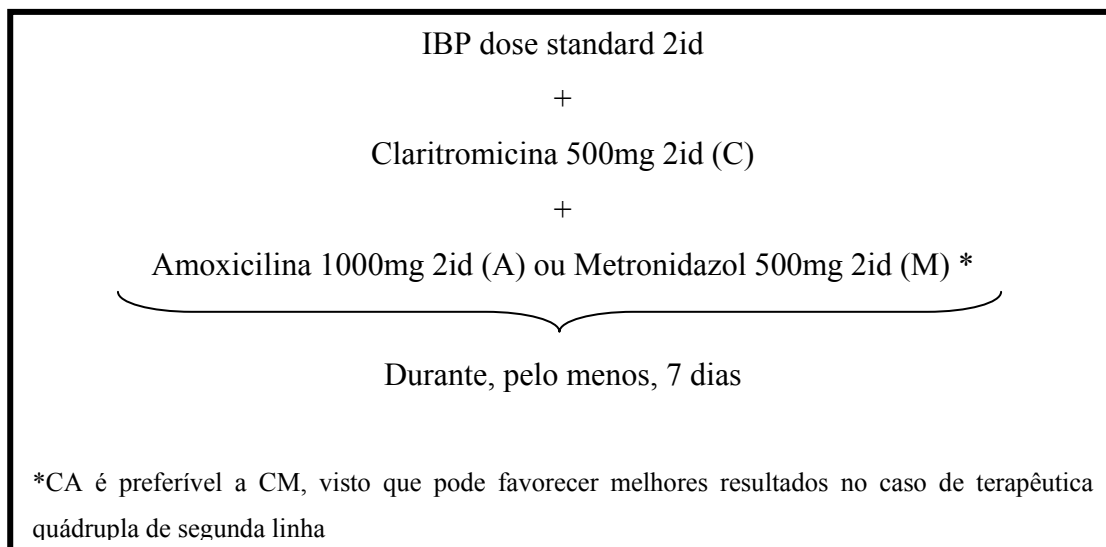
**XIII. ESQUEMAS DE TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR  
*HELICOBACTER PYLORI***

---

### **XIII. ESQUEMAS DE TRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI***

---

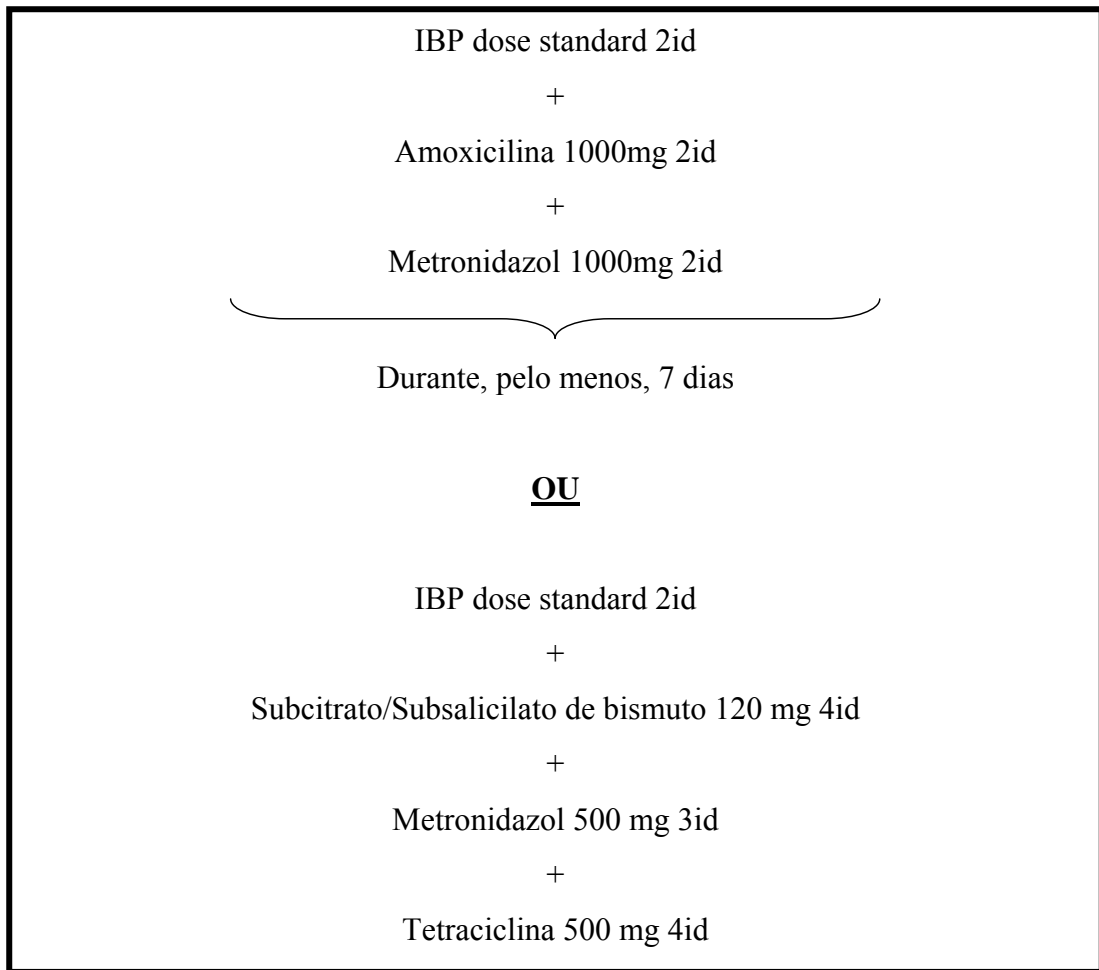
À luz dos conhecimentos actuais, o sucesso do tratamento da infecção por *Helicobacter pylori* depende da administração concomitante de dois ou mais agentes antimicrobianos, frequentemente associados a um fármaco antissecretor <sup>(35)</sup>. Na figura 2 está descrita a terapêutica de primeira linha recomendada para esta infecção.



Fonte: The Maastricht III Consensus Report 2007 <sup>(80)</sup>

**Figura 2** – Terapêutica de primeira linha na infecção por *Helicobacter pylori*

A resistência à claritromicina está a aumentar, constituindo o principal factor de risco para a falha do tratamento da infecção por *HP* <sup>(88)</sup>. Em caso de falência da terapêutica de primeira linha, deverá proceder-se como indicado na figura 3.



Fonte: The Maastricht III Consensus Report 2007 <sup>(80)</sup>

**Figura 3** – Terapêutica de segunda linha na infecção por *Helicobacter pylori*

Vários estudos mostraram que se obtêm taxas de erradicação mais elevadas quando os antibióticos são escolhidos com base em testes de sensibilidade antimicrobiana (TSA) do que quando são seleccionados de forma empírica <sup>(68,106)</sup>. O grande impacto da resistência à claritromicina conduziu à recomendação de realizar exame cultural e TSA sempre que as taxas de resistência atinjam 15-20% <sup>(80)</sup>. O exame cultural e o TSA podem também auxiliar na decisão terapêutica após a falência do tratamento de erradicação de segunda linha <sup>(80)</sup>.

#### **XIV. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS**

---

## **XIV. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS**

---

O *Helicobacter pylori* (*HP*) constitui uma entidade fundamental quando nos reportamos à patologia gastro-duodenal. As indicações para a erradicação desta bactéria constituem, actualmente, uma das grandes controvérsias na área da Gastroenterologia.

É consensual a indicação para efectuar o tratamento de erradicação do *HP* nas úlceras gástrica e duodenal (activas ou não, incluindo a doença péptica ulcerosa complicada) e no linfoma MALT gástrico de baixo grau.

A dispepsia funcional é uma das patologias envolta em mais controvérsia no que diz respeito à erradicação do *HP*. No *Maastricht III Consensus* de 2007 <sup>(80)</sup> foi estipulado que a erradicação do *HP* é uma opção apropriada (mas não uma indicação inequívoca) nos doentes infectados pela bactéria e com DF. Contudo, a eficácia da terapêutica de erradicação é menor nos grupos populacionais com baixa prevalência da infecção por *HP*, pelo que, nestes casos, se recomenda o tratamento continuado com IBP.

Os recentes estudos desenvolvidos no sentido de avaliar o efeito da terapêutica de erradicação do *HP* na resolução dos sintomas dispépticos nos indivíduos simultaneamente *HP* positivos e com DF mostraram-se contraditórios. Desta forma, parece-nos pertinente a realização de novos estudos multicêntricos com boa qualidade

metodológica, controlados e randomizados, quer em países com elevada prevalência da infecção por *HP* quer em países com baixa prevalência desta infecção.

A doença de refluxo gastro-esofágico também não constitui, até ao momento, uma indicação clara para a erradicação do *HP*. Presentemente, está definido que o tratamento de erradicação da bactéria não causa DRGE nem contribui para a exacerbação da sintomatologia da DRGE, tanto nos indivíduos não tratados como naqueles que utilizam IBP. É necessário desenvolver novos estudos científicos para identificar os doentes com DRGE que poderão beneficiar da terapêutica de erradicação do *HP*, de modo a definir linhas orientadoras consistentes.

Nos utilizadores recentes/novos utilizadores de anti-inflamatórios não esteróides está recomendada a erradicação do *HP* como forma de prevenção da péptica ou da hemorragia como complicação de úlcera. Contrariamente, nos utilizadores crónicos de AINE's, o tratamento de manutenção com IBP mostrou-se mais eficaz do que a terapêutica de erradicação do *HP* na prevenção da recorrência de úlcera ou de hemorragia. Persistem ainda algumas dúvidas em relação aos doentes que utilizam cronicamente o AAS como anti-agregante plaquetário, uma vez que não há muitos estudos publicados sobre este tema. Consideramos importante o desenvolvimento de novos estudos nesta área para que se possam delinear recomendações clínicas mais sustentadas.

Nos doentes com anemia por deficiência de ferro inexplicada ou com púrpura trombocitopénica idiopática, a infecção por *HP* deve ser sempre investigada e tratada se for caso disso.

De um modo geral, acreditamos que a investigação futura sobre as indicações para erradicar o *Helicobacter pylori* irá disponibilizar, a curto/médio prazo, dados científicos mais sólidos que nos permitam esclarecer muitos dos actuais pontos de controvérsia.

## **XV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

## **XV. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

- 1) Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, *et al.* *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology* 1999;116:1305-1309.
- 2) Adamsson I, Edlund C, Nord CE. Microbial ecology and treatment of *Helicobacter pylori* infections: review. *J Chemother* 2000;12:5-16.
- 3) Annibale B, Marignani M, Monarca B, *et al.* Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Annals of Internal Medicine* 1999;131:668-672.
- 4) Armstrong D. *Helicobacter pylori* infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(suppl 215):38-47.
- 5) Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, *et al.* Effects of *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006;91:1436-1437.
- 6) Banhudo A, Sousa R. Controvérsias em Gastreterologia. *Núcleo de Gastreterologia dos Hospitais Distritais* 2004;15-25.
- 7) Bertoni F, Cazzaniga G, Bosshard G, *et al.* Immunoglobulin heavy chain diversity genes rearrangement pattern indicates that MALT-type gastric lymphoma B cells have undergone an antigen selection process. *Br Haematol* 1997;97:830-836.
- 8) Blaser MJ, Atherton JC. *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest* 2004;113:321-333.

- 9) Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, *et al.* Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Eng J Med* 1998;339:1875-1881.
- 10) Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, *et al.* Is *Helicobacter pylori* infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol* 2004;159:252-258.
- 11) Breslin NP, Thomson AB, Bailey RJ, *et al.* Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut* 2000;46:93-97.
- 12) Camilleri M. Nonulcer dyspepsia: a look into the future. *Mayo Clin Proc* 1996;71:614-622.
- 13) Carrick J, Lee A, Hazell S, *et al.* *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. *Gut* 1989;30:790-797.
- 14) Carvalheira C. *Helicobacter pylori*. *Médicos de Portugal Gastroenterol* 2006.
- 15) Chan FK, Chung SC, Suen BY, *et al.* Preventing recurrent upper gastrointestinal bleeding in patients with *Helicobacter pylori* infection who are taking low-dose aspirin or naproxen. *N Engl J Med* 2001;344:967-973.
- 16) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, *et al.* Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet* 1997;350:975-979.
- 17) Chan FK, To KF, Wu JC, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* and risk of peptic ulcers in patients starting long-term treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs: a randomised trial. *Lancet* 2002;359:9-13.
- 18) Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, *et al.* *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis* 2004;36:455-460.

- 19) Coelho LGV, Zaterka S, *et al.* II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol* 2005;42:128-132.
- 20) Cremonini F, Di Caro S, Delgado-Aros S, *et al.* Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:279-289.
- 21) Delaney B, Moayyedi P, Forman D. *Helicobacter pylori* infection. *Clin Evid* 2002;7:414-428.
- 22) Delaney B, Moayyedi P. Eradicating *H pylori* Does not increase symptoms of gastro-oesophageal reflux disease. *BMJ* 2004;328:1388-1389.
- 23) Delaney BC. Who benefits from *Helicobacter pylori* eradication? Mainly patients with endoscopically proved peptic ulcer or functional dyspepsia. *BMJ* 2006;332:187-188.
- 24) Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ* 2000;321:1183-1187.
- 25) Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, *et al.* High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992;339:834-835.
- 26) El Serog HB, Sonnenberg A, Jamal MM, *et al.* Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* 1999;45:181-5.
- 27) Emilia G, Luppi M, Zucchini P, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and chronic immune thrombocytopenic purpura: long-term results of bacterium eradication and association with bacterium virulence profiles. *Blood* 2007;110:3833-3841.
- 28) Farinha P, Gascoyne RD. *Helicobacter pylori* and MALT Lymphoma. *Gastroenterology* 2005;128:1579-1605.

- 29) Ferlay J, Bray F, Pisani P, *et al.* Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. *IARC Cancer Base* 2004.
- 30) Fishback W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, *et al.* Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2000;119:1191-1202.
- 31) Fishback W, Kolve-Goebeler ME, Dragosics B, *et al.* Long term outcome of patients with gastric marginal zone B cell lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue (MALT) following exclusive *Helicobacter pylori* eradication therapy: experience from a large prospective series. *Gut* 2004;53:34-37.
- 32) Forbes GM, Threlfall TJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection to reduce gastric cancer incidence: uncertain benefits of a community based programme in Australia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1091-1095.
- 33) Forman D. *Helicobacter pylori* infection and cancer. *Br Med Bull* 1998;54:71-78.
- 34) Franceschi F, Christodoulides N, Kroll M, *et al.* *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Internal Medicine* 2004;140:766-767. [D10]
- 35) Freitas D. Doenças do Aparelho Digestivo. Coimbra 2002.
- 36) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, *et al.* Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998;352:878.
- 37) Ghia P, Nadler LM. Recent advances in lymphoma biology. *Curr Opin Oncol* 1997;9:403-412.
- 38) Gilvarry J, Buckley MJM, Beattie S, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* affects symptoms in non-ulcer dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:535-540.
- 39) Gisbert JP, Calvet X, Feu F, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for the prevention of peptic ulcer rebleeding. *Helicobacter* 2007;12(4):279-286.

- 40) Gisbert JP, Calvet X, Gomollón F, Sainz R. Conferencia de consenso. Tratamiento erradicador de *Helicobacter pylori*. Recomendaciones de la Conferencia Espanola de Consenso. *Med Clin* 2000;114:185-195.
- 41) Graham DY, Lee GM, Klein PD, *et al.* Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on long term recurrence of gastric or duodenal ulcer. *Ann Intern Med* 1992;116:705-708.
- 42) Greenberg PD, Cello JP. Lack of effect of treatment for *Helicobacter pylori* on symptoms of nonulcer dyspepsia. *Arch Intern Med* 1999;159:2283-2288.
- 43) Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. *Asociación Espanola de Gastroenterología, Sociedad Espanola de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano* 2003.
- 44) Hamada H, Haruma K, Mihara M, *et al.* High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:729-35.
- 45) Hamajima N, Goto Y, Nishio K, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication as a preventive tool against gastric cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2004;5:246-252.
- 46) Hansen S, Melby KK, Aase S, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;334:353-360.
- 47) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, *et al.* Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs: HELP NSAIDs study. Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. *Lancet* 1998;352:1016-1021.

- 48) Heaney A, Collins JSA, Watson RGP, *et al.* A prospective randomised trial of a “test and treat” policy versus endoscopy based management in young *Helicobacter pylori* positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut* 1999;45:186-190.
- 49) Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
- 50) 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;117:11-16.
- 51) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH. Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet* 2002;359:14-22.
- 52) Huang JQ, Zheng GF, Sumanac K, *et al.* Meta-analysis of the relationship between *cagA* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 2003;125:1636-1644.
- 53) Hessel T, Isaacson PG, Crabtree JE, *et al.* *Helicobacter pylori*-specific tumour-infiltrating T cells provide contact dependent help for the growth of malignant B cells in low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *J Pathol* 1996;178:122-127.
- 54) Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999;319:1040-1044.
- 55) Kasper D, Braunwald E, Fauci A, *et al.* Harrison’s Principles of Internal Medicine, 17<sup>th</sup> edition, 2008.

- 56) Kato M, Asaka M, Nakamura T, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication prevents the development of gastric cancer – results of a long-term retrospective study in Japan. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(Suppl 4):203-206.
- 57) Kaufman G. Aspirin-induced gastric mucosal injury: lessons learned from animal models. *Gastroenterology* 1989;96:606-614.
- 58) Koike T, Ohara S, Sekine H, *et al.* *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux oesophagitis by inducing atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3468-72.
- 59) Koike T, Ohara S, Sekine H, *et al.* *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. *Gut* 2001;1:330-4.
- 60) Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. H pylori infection and reflux oesophagitis. *Gut* 2004;53:912.
- 61) Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, *et al.* Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Eng J Med* 1996;33:1018-1022.
- 62) Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, *et al.* Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004;53:12-20.
- 63) Labenz J, Blum AL, Bayerdorffer E, *et al.* Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux oesophagitis. *Gastroenterology* 1997;112:1442-1447.
- 64) Labenz J, Peitz U, Kohl H, *et al.* *Helicobacter pylori* increases the risk of peptic ulcer bleeding: a case-control study. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31:110-115.

- 65) Lai KC, Lam SK, Chu KM, *et al.* Lansoprazole for the prevention of recurrences of ulcer complications from long-term low-dose aspirin use. *N Engl J Med* 2002;346:2033-2038.
- 66) Laine L, Hopkins RJ, Girardi LS. Has the impact of *Helicobacter pylori* therapy on ulcer recurrence in the United States been overstated? – A meta-analysis of rigorously designed trials. *The American Journal of Gastroenterology* 1998;93(9):1409-1415.
- 67) Laine L, Sugg J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2992-7.
- 68) Lamouliatte H, Megraud F, Delchier JC, *et al.* Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:791-797.
- 69) Lanas A, Bajador E, Serrano P, *et al.* Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal antiinflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2000;343:834-839.
- 70) Lanas A, Fuentes J, Benito R, *et al.* *Helicobacter pylori* increases the risk of upper gastrointestinal bleeding in patients taking low-dose aspirin. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:779-786.
- 71) Lane A, Egger M, Murray LJ, *et al.* *Helicobacter pylori* is not a risk factor for dyspepsia: The Bristol *Helicobacter* Project. *Gastroenterology* 2000;118:2420.
- 72) Lane JA, Murray LJ, Noble S, *et al.* Impact of *Helicobacter pylori* eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol *Helicobacter* project: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;332:199-204.

- 73) Langman MJ, Weil J, Wainwright P, *et al.* Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1994;343:1075-1078.
- 74) Ley C, Mohar A, Guarner J, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:4-10.
- 75) Loeb DS, Talley NJ, Ahlquist DA, *et al.* Long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1992;102:1899-1905.
- 76) Lundell L, Miettinen P, Myrvold HE, *et al.* Lack of effect of acid suppression therapy on gastric atrophy. *Gastroenterology* 1999;117:319-326.
- 77) Malfertheiner P, Dent J, Zeijlon L, *et al.* Impact of H pylori eradication on heartburn in patients with gastric or duodenal ulcer disease – results from a randomized trial programme. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1431-42.
- 78) Malfertheiner P, Fischbach W, Layer P, *et al.* ELLAN study proves symptomatic benefit of *Helicobacter pylori* eradication in functional dyspepsia (FD). *Gastroenterology* 2000;118:2421.
- 79) Malfertheiner P, Fry LC, Monkemuller K. Can gastric cancer be prevented by *Helicobacter pylori* eradication. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 2006;20(4):709-719.
- 80) Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, *et al.* Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-781.
- 81) Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C. Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *European Gastroenterology Review* 2005.

- 82) Malfertheiner P, Stolte M, Willich NG, *et al.* Prognostic influence of Barrett's epithelium and of *H pylori* infection on healing of erosive and non-erosive gastro-oesophageal reflux disease. Report from the *PROGERD Study* 2003.
- 83) Manifold DK, Anggiansah A, Rowe I, *et al.* Gastro-oesophageal reflux and duodenogastric reflux before and after eradication in *Helicobacter pylori* gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:535-9.
- 84) Marques SC. Compreender a dispepsia. *Rev Port Clin Geral* 2002;18:227-239.
- 85) McColl K, Murray L, El-Omar E, *et al.* Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *The New England Journal of Medicine* 1998;339(26):1869-1874.
- 86) McColl KE, Dickson A, El-Nujumi A, *et al.* Symptomatic benefit 1-3 years after *H pylori* eradication in ulcer patients: impact of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:101-5.
- 87) McColl KEL, El-Omar E, Gillen D. Interactions between *H. pylori* infection, gastric acid secretion and anti-secretory therapy. *British Medical Bulletin* 1998;54(1):121-138.
- 88) McMahon BJ, Hennessy TW, Bensler JM, *et al.* The relationship among previous antimicrobial use, antimicrobial resistance, and treatment outcomes for *Helicobacter pylori* infections. *Ann Intern Med* 2003;139:463-469.
- 89) Milman N, Rosenstock S, Andersen L, *et al.* Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998;115:268-274.

- 90) Moayyedi P, Bardhan C, Young L, *et al.* Helicobacter pylori eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.
- 91) Moayyedi P, Soo S, Deeks J, *et al.* Systematic review and economic evaluation of Helicobacter pylori eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 2000;321:659-664.
- 92) Moore RA. Helicobacter pylori and peptic ulcer: a systematic review of effectiveness and an overview of the economic benefits of implementing what is known to be effective. *Oxford: Health Technology Evaluation Association* 1995.
- 93) Moore RA. Helicobacter pylori and peptic ulcer: a systematic review of effectiveness and an overview of the economic benefits of implementing what is known to be effective. *Health Technology Evaluation Association* 1995.
- 94) Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, *et al.* Predictive value of endoscopic ultrasonography for regression of gastric low grade and high grade MALT lymphomas after eradication of Helicobacter pylori. *Gut* 2001;48:454-460.
- 95) Nakata H, Ichinose M. Helicobacter pylori and Iron Deficiency Anemia. *Internal Medicine Editorial* 2003;42:922-923.
- 96) Ng TM, Fock KM, Khor JL, *et al.* Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Helicobacter pylori and bleeding gastric ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:203-209.
- 97) Nomura A, Stemmermann GN, *et al.* Helicobacter pylori infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. *Annals of Internal Medicine* 1994;120(12):977-981.
- 98) Ogura K, Hirata Y, Yanai A, *et al.* The Effect of Helicobacter pylori eradication on reducing the incidence of gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(3):279-283.

- 99) Pantoflickova D, Blum AL, Talley NJ, *et al.* Will eradication of *Helicobacter pylori* improve symptoms of non-ulcer dyspepsia? Meta-analysis included unreliable studies. *BMJ* 2000;320:1209.
- 100) Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a prospective, case-control study. *Am J Med* 2004;116:601-605.
- 101) Peach HG, Bath NE, Farish SJ. *Helicobacter pylori* infection: an added stressor on iron status of women in the community. *Med J Aust* 1998;169:188-190.
- 102) Penston JG. Review article: clinical aspects of *Helicobacter pylori* eradication therapy in peptic ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:469-486.
- 103) Peter FTM, Kuipers EJ, Ganesh S, *et al.* The influence of *Helicobacter pylori* on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:921-6.
- 104) Pilotto A, Leandro G, Di Mario F, *et al.* Role of *Helicobacter pylori* infection on upper gastrointestinal bleeding in the elderly: a case-control study. *Dig Dis Sci* 1997;42:586-591.
- 105) Quina MG on behalf of GEPHP. *Helicobacter pylori*: the Portuguese scene. *Europ Journ Cancer Prevention* 1994;3(2):67-77.
- 106) Romano M, Marmo R, Cuomo A, *et al.* Pretreatment antimicrobial susceptibility testing is cost saving in the eradication of *Helicobacter pylori*. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:273-278.
- 107) Rosenstock S, Kay L, Rosenstock C, *et al.* Relation between *Helicobacter pylori* infection and gastrointestinal symptoms and syndromes. *Gut* 1997;41:169-176.

- 108) Rouskoné-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH, *et al.* Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001;48:297-303.
- 109) Saito D, Boku N, Fujioka T, *et al.* Impact of *H. pylori* eradication on gastric cancer prevention: endoscopic results of the Japanese intervention trial. A randomized multi-center trial. *Gastroenterology* 2005;128:23.
- 110) Schenk BE, Kuipers EJ, Klinkenberg-Knol EC, *et al.* *Helicobacter pylori* and the efficacy of omeprazole therapy for gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:884-7.
- 111) Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN). Dyspepsia. *SIGN* 2003.
- 112) Shah R. Dyspepsia and *Helicobacter pylori*. *BMJ* 2007;334:41-43.
- 113) Shimada T, Yamagata M, Hiraishi H. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Nippon Rinsho* 2007;65(10):1824-1829.
- 114) Soares J, Carneiro F, Cotter J, *et al.* Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e características da mucosa gástrica em doentes dispépticos sujeitos a endoscopia no norte de Portugal. *Rev Gastrent* 1993;10:119-131.
- 115) Soares J, Carneiro F, Cotter J, *et al.* Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e características da mucosa gástrica em doentes dispépticos sujeitos a endoscopia no norte de Portugal. *Rev Gastrent* 1993;10:119-131.
- 116) Stack WA, Atherton JC, Hawkey GM, *et al.* Interactions between *Helicobacter pylori* and other risk factors for peptic ulcer bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:497-506.

- 117) Stein M, Rappuoli R, Covacci A. Tyrosine phosphorylation of the *Helicobacter pylori* CagA antigen after cag-driven host cell translocation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:1263-1268.
- 118) Stone MA, Barnett DB, Mayberry JF. Lack of correlation between self-reported symptoms of dyspepsia and infection with *Helicobacter pylori* in a general population sample. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:301-304.
- 119) Suerbaum SMD, Michetti PMD. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* 2002;347:1175-1186.
- 120) Sung JJY. Should we eradicate *Helicobacter pylori* in non-steroidal anti-inflammatory drug users? *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(suppl.2):65-70.
- 121) Talley N, Vakil NB, Moayyedi P. American Gastroenterological Association technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 2005;129(5):1756-1780.
- 122) Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months follow up. *BMJ* 1999;318:833-837.
- 123) Talley NJ, Vakil N, *et al.* Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. *The New England Journal of Medicine* 1999;341(15):1106-1111.
- 124) Talley NJ, Zinsmeister AR, Scheck CD, *et al.* Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterol* 1992;102:1259-1268.
- 125) Talley NJ. Dyspepsia: management guidelines for the millennium. *Gut* 2002;50:72-78.

- 126) Tefera S, Hatlebakk JG, Berstad A. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:915-20.
- 127) Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-789.
- 128) Van Krieken JH, Hoeschele MA. Epidemiological and prognostic aspects of gastric MALT-lymphoma. Recent results *Cancer Res* 2001;156:3-8.
- 129) Veldhuyzen van Zanten SJO, Talley NJ, Blum AL, *et al.* Combined analysis of the ORCHID and OCAY studies: does eradication of *Helicobacter pylori* lead to sustained improvement in functional dyspepsia symptoms? *Gut* 2002;50:26-30.
- 130) Veldhuyzen van Zanten SJO. The role of *Helicobacter pylori* infection in non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1997;11(suppl 1):63-69.
- 131) Vergara M, Catalan M, Gisbert JP, Calvet X. Role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(12):1411-1418.
- 132) Wong BC, Lam SK, Wong WM, *et al.* *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-194.
- 133) Wotherspoon AC. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *British Med Bull* 1998;54:79-85.
- 134) Wu JCY, Chan FKL, *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomized trial. *Gut* 2004;53:174-179.

- 135) Yamaji Y, Misushima T, Ikuma H, *et al.* Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. *Gut* 2001;49:335-40.
- 136) Zentilino P, Iiritano E, Vignale C, *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;17:1057-64.

## **XVI. ANEXOS**

---

## XVI. ANEXOS

---

### **ANEXO I – Graus de evidência científica que suportam as recomendações formuladas no *Maastricht III Consensus Report* de 2007**

<b>Grau de recomendação</b>	<b>Nível de evidência</b>	<b>Tipo de estudo</b>
A	1	1a Revisão sistemática de estudos controlados randomizados (ECR) homogéneos e de boa qualidade metodológica
		1b ECR individuais com um intervalo de confiança estreito
		1c Estudos não controlados
B	2	2a Revisão sistemática de estudos coorte (com homogeneidade)
		2b Estudos coorte individuais (incluindo ECR de baixa qualidade; por exemplo, <80% <i>follow-up</i> )
		2c Estudos coorte não controlados / Estudos ecológicos
	3	3a Revisão sistemática de estudos caso-controlo (com homogeneidade)
3b Estudos caso-controlo individuais		
C	4	Séries de caso / Estudos coorte ou caso-controlo de qualidade duvidosa
D	5	Opinião de um <i>expert</i> sem apreciação crítica explícita ou baseada na fisiologia ou nos “princípios básicos”

