

RAQUEL CANZI ALMADA DE SOUZA

**METAPLASIA GÁSTRICA EM DUODENO E INFEÇÃO
PELO *Helicobacter pylori*:
CORRELAÇÃO COM ÚLCERA DUODENAL**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Olival Ronald Leitão.

Co-orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio Cravo.

CURITIBA
1997

Aos meus pais, o incentivo e
o exemplo de amor ao trabalho.

Ao meu esposo, Yves,
a compreensão e nosso amor.

Aos pacientes...

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Olival Ronald Leitão,
a dedicada orientação deste trabalho, a crítica.

Ao Professor Dr. Marco Aurélio Cravo,
o exaustivo trabalho de análise das lâminas, o estímulo, as valiosas sugestões.

Ao Professor Dr. Luiz Renato Teixeira de Freitas,
a confiança depositada no meu trabalho.

Ao Professor Dr. Paulo Del Claro,
o apoio e incentivo no início da minha carreira universitária.

Ao Professor Dr. Luis Felipe de Paula Soares,
as sugestões e incentivo para este trabalho.

À Dr.^a Mônica Beatriz Parolin,
a sua valiosa e desprendida colaboração e, sobretudo, a amizade.

Aos Professores Dr. Michel Cremer e Dr. Jack Devière,
o exemplo de dedicação ao trabalho e à pesquisa científica.

A todos os profissionais do Serviço de Endoscopia Digestiva
do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
que, de alguma maneira, contribuíram para a realização deste trabalho.

A Michelly Cristiani A. Gonçalves,
a gentil colaboração na digitação das referências bibliográficas.

Ao Professor Anselmo Chaves Neto,
a orientação na análise estatística dos dados.

Às Secretárias Lúcia Lemiszka e Valéria Tânia Avelleda Knapp
do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna
do Setor de Ciências da Saúde da UFPR,
a disposição e presteza no atendimento a todas as solicitações.

Aos Funcionários da Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da UFPR,
a colaboração na procura de referências históricas e de publicações menos acessíveis.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	viii
LISTA DE SIGLAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 HISTÓRICO	3
2.2 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	7
2.3 EPIDEMIOLOGIA	9
2.4 MECANISMOS PATOGÊNICOS	10
2.5 DETERMINANTES DA HETEROGENEIDADE DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA	14
2.6 METAPLASIA GÁSTRICA DUODENAL	15
3 OBJETIVOS	22
4 PACIENTES E MÉTODOS	23
4.1 SELEÇÃO DE PACIENTES	23
4.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE MATERIAL	24
4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
5 RESULTADOS	27
6 DISCUSSÃO	39
7 CONCLUSÕES	48
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	49

LISTA DE TABELAS

1	ACHADOS HISTOLÓGICOS NO ANTRO — GRUPO 1	27
2	PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> NO ANTRO — GRUPO 1	27
3	ACHADOS HISTOLÓGICOS NO DUODENO — GRUPO 1	28
4	PREVALÊNCIA DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL NO DUODENO — GRUPO 1	28
5	PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> NO DUODENO — GRUPO 1	29
6	ACHADOS HISTOLÓGICOS NO ANTRO — GRUPO 2	29
7	PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> NO ANTRO — GRUPO 2	29
8	ACHADOS HISTOLÓGICOS NO DUODENO — GRUPO 2	30
9	PREVALÊNCIA DE METAPLASIA GÁSTRICA NO DUODENO — GRUPO 2	30
10	PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> NO DUODENO — GRUPO 2	31
11	PREVALÊNCIA DE DUODENITE CRÔNICA ATIVA E DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ASSOCIADA A ÁREAS DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL NA PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL	31
12	COMPARAÇÃO DOS ACHADOS HISTOLÓGICOS NO ANTRO, ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2	32
13	COMPARAÇÃO DOS ACHADOS HISTOLÓGICOS NO DUODENO, ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2	33
14	COMPARAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL E INFECÇÃO DUODENAL PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> , ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2	33
15	PREVALÊNCIA DA METAPLASIA GÁSTRICA EM VÁRIOS ESTUDOS	43

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

1	DISTRIBUIÇÃO DA INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> EM ÁREAS DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL NA PRIMEIRA PORÇÃO DO DUODENO	34
2	METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL NA PRIMEIRA PORÇÃO DO DUODENO E RELAÇÃO COM INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	34
3	PREVALÊNCIA DA METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL NO DUODENO	35
4	TAXAS DE IDENTIFICAÇÃO DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i> NA MUCOSA ANTRAL, PRIMEIRA E SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	35
5	PADRÃO HISTOQUÍMICO DE MUCOSA DUODENAL NORMAL CORADA PELO MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF	36
6	PADRÃO HISTOQUÍMICO DE MUCOSA GÁSTRICA NORMAL CORADA PELO MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF	36
7	CORTE DE DUODENO COM METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL CORADO PELO MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF	37
8	CORTE DE DUODENO COM METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL CORADO PELO MÉTODO DA HEMATOXILINA E EOSINA	37
9	CORTE DE ANTRO GÁSTRICO CORADO COM FOLÍCULO LINFÓIDE CORADO PELO MÉTODO DA HEMATOXILINA E EOSINA	38
10	MUCOSA DUODENAL COM MICROORGANISMOS COMPATÍVEIS COM <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	38
11	SEQÜÊNCIA PATOGÊNICA PARA O DESENVOLVIMENTO DE ÚLCERA DUODENAL	41

LISTA DE SIGLAS

<i>cag A</i>	gene associado à citotoxina A
DCA	duodenite crônica ativa
GCA	gastrite crônica ativa
<i>Hp</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
kDa	quilodáton
MALT	tecido linfóide associado à mucosa
MG	metaplasia gástrica
MGH	metaplasia gástrica heterotópica
MGS	metaplasia gástrica superficial
Mmol/l	milimol por litro
p.a.S.	ácido periódico de Schiff
tox+	toxina positiva
UPD	úlceras pépticas duodenais
<i>vac A</i>	citotoxina vacuolizadora A

RESUMO

A doença ulcerosa péptica duodenal é uma condição multifatorial, na qual a infecção pelo *Helicobacter pylori* tem participação relevante. O presente trabalho avaliou 52 pacientes com úlcera duodenal (Grupo 1) e 30 com dispepsia não ulcerosa — endoscopia digestiva alta normal— (Grupo 2), com o objetivo de determinar a prevalência da metaplasia gástrica superficial (MGS) no duodeno e infecção gástrica e duodenal pelo *H. pylori* nesses dois grupos. Durante a avaliação endoscópica foram realizadas múltiplas biópsias no antro gástrico e na primeira e segunda porção do duodeno. A prevalência de gastrite crônica ativa e de infecção pelo *H. pylori* no antro em pacientes do Grupo 1 foi significativamente maior que a observada nos do Grupo 2 — 98 e 96% versus 73 e 73% respectivamente. Dos 52 pacientes do Grupo 1, 39 (75%) apresentavam MGS na primeira porção do duodeno e 3 (5,7%) na segunda. A MGS foi diagnosticada em 7 dos 30 pacientes do Grupo 2 (23%), sempre situada na primeira porção duodenal. Duodenite crônica ativa foi diagnosticada em cerca de 89% dos pacientes do Grupo 1 com MGS na primeira porção duodenal, havendo em 82% deles a presença concomitante do *H. pylori* nessa área. No Grupo 2, 28% dos casos com MGS apresentavam duodenite crônica ativa e infecção duodenal pelo *H. pylori*, diferença estatisticamente significativa ($p=0,0001$), sugerindo haver forte associação entre a infecção pelo *H. pylori* no duodeno e duodenite crônica ativa com úlcera duodenal. A ausência de úlcera duodenal na segunda porção duodenal é justificada pela baixa prevalência de MGS e, portanto, de infecção pelo *H. pylori* nessa região. A elevada prevalência de infecção pelo *H. pylori* em pacientes ulcerosos observada no presente estudo e sua forte associação à MGS e duodenite crônica ativa confirmam a relevância desse agente para o desenvolvimento de úlcera péptica duodenal, sustentando o aforismo “sem *H. pylori* no duodeno, sem úlcera no duodeno”.

ABSTRACT

Duodenal ulcer disease has a multifactorial aetiology, and *Helicobacter pylori* infection seems to play a major role in the pathogenesis of duodenal ulcer. In this study, 52 patients with active duodenal ulcer (Group 1) and 30 patients with dyspeptic complaints and normal gastrointestinal endoscopy (non-duodenal ulcer) (Group 2), were studied. In order to investigate the prevalence of superficial gastric metaplasia (SGM) in the duodenum, antral and duodenal *H. pylori* infection, multiple biopsies were taken from the antrum, the first and second part of the duodenum during endoscopy. Sections were stained with hematoxylin and eosin. The prevalence of chronic active gastritis and antral *H. pylori* infection were significantly higher in patients with duodenal ulcers (98% and 96%) than in non-duodenal ulcers patients (73% and 73%). SGM was found in 39 patients (75%) in the first part of the duodenum, and in 3 (5.7%) in the second part of Group 1 and in 7 (23%) patients of Group 2, only in the first part of the duodenum. Chronic active duodenitis was detected in 89% of the cases of duodenal ulcers with SGM in the first part of the duodenum, and 82% had *H. pylori* in these areas. In non-duodenal ulcer patients, only 28% of the cases of SGM in the first part of the duodenum had chronic active duodenitis and *H. pylori* infection ($p=0,0001$), suggesting that there is a strong correlation between duodenal *H. pylori* infection, chronic active duodenitis and duodenal ulcer. The absence of duodenal ulcer in the second part of the duodenum is explained by the low prevalence of SGM and *H. pylori* infection in this area. The higher prevalence of *H. pylori* infection in duodenal ulcer patients, observed in this study, and the strong relation with SGM and chronic active duodenitis shows the significance of this factor in the development of duodenal ulcer disease, and sustains the assertion "in the duodenum, no *H. pylori*, no ulcer".

1 INTRODUÇÃO

Úlcera Péptica Duodenal (UPD) é uma afecção extremamente comum, de caráter benigno na maioria das vezes, mas pode apresentar complicações sérias que podem conduzir a significativa mortalidade. Anualmente, 1 a 2% dos adultos da sociedade ocidental irão apresentar úlcera duodenal (KURATA e HAILE, 1984).

Os prováveis fatores etiopatogênicos da UPD são ainda pouco conhecidos. As tentativas para estabelecer um único mecanismo causal não tiveram êxito.

O conhecimento atual determina que um desequilíbrio entre fatores de defesa da mucosa gastroduodenal e fatores que a agredem leva ao aparecimento e à perpetuação da UPD.

A infecção da mucosa gástrica pelo *Helicobacter pylori* parece participar como um desses fatores, modificando e diminuindo os mecanismos de defesa, bem como agredindo diretamente a mucosa gastroduodenal. Essa suposição é reforçada pelo fato de que a taxa de recidiva de úlcera é praticamente nula quando se consegue a erradicação da bactéria em pacientes com UPD.

Entretanto ainda não se explicou de que forma a bactéria, infectando a mucosa gástrica, irá participar na formação de úlcera no duodeno.

Uma hipótese explica que pacientes infectados pelo *H. pylori* apresentam maior secreção de gastrina pelas células "G" da mucosa gástrica. A hipergastrinemia prolongada, por sua vez, exerce efeito trófico na mucosa oxíntica, determinando hiperplasia de células parietais e aumento da secreção ácida.

A hipersecreção ácida gástrica atua como agressão, determinando como resposta um processo adaptativo da mucosa duodenal com transformação das células do epitélio de revestimento. Ocorre o que é chamado de Metaplasia Gástrica Superficial (MGS), ou seja, há substituição do epitélio por células tipo gástricas mucossecretoras, semelhantes às encontradas no antro gástrico.

O desenvolvimento de MGS no duodeno seria eficaz para a proteção local se não houvesse a presença do *H. pylori*. Essa bactéria, que somente sobrevive na superfície de células tipo gástricas mucossecretoras, acaba infectando os focos de MGS, levando invariavelmente à duodenite, com ruptura da integridade da mucosa e iniciando o processo de ulceração.

Seria então a MGS condição *sine qua non* para o desenvolvimento de UPD?

Sendo verdadeira essa hipótese, dever-se-ia encontrar sempre tal alteração no bulbo duodenal de indivíduos com UPD. Entretanto a MGS é observada também em alguns indivíduos sem UPD, sugerindo que o desenvolvimento da UPD é ligado à presença de outros fatores, como infecção pelo *H. pylori*.

A UPD localiza-se invariavelmente no bulbo duodenal. A maior capacidade de neutralização do suco gástrico pela secreção pancreática parece proteger mais adequadamente a mucosa da segunda porção duodenal, impedindo aí o desenvolvimento de úlcera.

A prevalência de MGS na segunda porção do duodeno ainda não foi exatamente determinada e é raramente pesquisada. É provável que seja baixa, o que explicaria o raríssimo achado de úlcera péptica nesse local.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Há mais de um século bactérias espiraladas já haviam sido observadas no estômago de animais.

BIZZOZERO, em 1893, fazendo estudos comparativos da mucosa gastrointestinal em vertebrados, identificou espiroquetas em grande quantidade na mucosa antral e fúndica de seis cães. SALOMON, que três anos depois também relatou a presença de espiroquetas no estômago de cães, gatos e ratos, não conseguiu observá-las em homens. No começo do século, KRIENTZ (1906) descreveu bactérias similares encontradas em homens, próximo a material necrótico de carcinomas gástricos ulcerados, sugerindo serem elas meros comensais. (*Apud* PALMER, 1954.)

Em 1938 são identificadas bactérias espiraladas em 43% de espécimes gástricos corados pela hematoxilina-eosina, obtidos em 243 autópsias. Essas bactérias, na maioria dos casos existentes em pequena quantidade e sempre em contato com células tipo gástricas, não foram encontradas nas glândulas da mucosa intestinal. Nenhuma correlação foi verificada entre a presença de bactérias e doença gastroduodenal (DOENGES, 1938).

Achado semelhante foi relatado dois anos depois, por FREEDBERG e BARRON (1940), que encontraram microorganismos espiralados em espécimes cirúrgicos gástricos. Os organismos, no geral identificados com dificuldade, somente foram detectados depois de longa e cuidadosa pesquisa. Foram encontradas espiroquetas em 37% das 35 peças examinadas, com incidência maior nos casos de ulceração gástrica benigna ou maligna (52%) do que nos casos com úlcera duodenal (14,2%).

Até meados de 1940, desconhecido ainda o papel dessas espiroquetas nas doenças gastroduodenais, supunha-se serem não patogênicos esses microorganismos oportunistas.

Todo um possível interesse ou questionamento quanto à presença de bactérias no estômago é desestimulado pouco depois por um estudo de 1.180 fragmentos de mucosa gástrica corados pela hematoxilina-eosina obtidos em biópsia por sucção. O autor não conseguiu identificar em nenhum dos fragmentos os bacilos encurvados descritos anteriormente (PALMER, 1954).

PALMER sugeriu que a presença de espiroquetas no estômago era conseqüente à infecção oportunista de bactérias da flora bucal, processo normal *post mortem*. Logo, essas bactérias corresponderiam a uma ou mais das espiroquetas comensais da boca, que poderiam também, em algumas doenças, contaminar a mucosa gástrica sem invadi-la.

Somente 20 anos depois (1975) o interesse renasce, quando STEER, usando microscopia eletrônica, descreve pequenas bactérias espiraladas na superfície gástrica e associa sua presença à resposta inflamatória na ulceração gástrica.

Apesar de outros estudos bem conduzidos confirmarem a presença de bactérias espiraladas em mucosa gástrica inflamada (MARSHALL e WARREN, 1984; ROLLASON et al., 1984; STEER, 1984), muito ceticismo havia quanto à possibilidade de uma bactéria participar na patogenia de doenças pépticas.

O conceito geral estava bem fundamentado no desenvolvimento de um desequilíbrio na balança defesa-agressão da mucosa gastroduodenal, que levava à ulceração. A principal causa desse desequilíbrio seria a hiperacidez gástrica. A resposta terapêutica às drogas que aumentavam o pH gástrico fundamentava ainda mais essa afirmação.

STEER, em 1984, estudando biópsias gástricas e duodenais de 25 pacientes, confirma que essas bactérias não são meros contaminantes e estão ausentes em pacientes com estômago e duodeno normais; e, quando presentes, relacionavam-se

somente com a superfície epitelial gástrica. Dos pacientes com UPD, 73% apresentavam bactérias aderidas à superfície epitelial.

ROLLASON et al. (1984), utilizando microscopia óptica, revisaram 310 espécimes gástricos obtidos por biópsia endoscópica e em 42,6% encontraram bactérias espiraladas. Descreveram estruturas curvilíneas, fracamente hematoxilina-positivas, presentes na superfície epitelial da mucosa gástrica e, freqüentemente, na base e no colo das glândulas gástricas. Nessa investigação não evidenciaram infiltrado celular nas glândulas, nas células epiteliais ou na lâmina própria. Apesar disso, verificaram uma incidência significativamente alta de bactérias em casos de gastrites (56%), comparada à registrada em casos de UPD (34%) e de carcinoma (19%). Selecionando ainda alguns casos para estudo em microscopia eletrônica, avaliaram melhor a estrutura dessas bactérias espiraladas, que mediam aproximadamente 0,7 micrômetro de diâmetro e no máximo 6 micrômetros de comprimento. Não foram evidenciados flagelos e a periodicidade da espiral foi de 1,2 micrômetro. Concluíram que elas não eram morfologicamente semelhantes às encontradas habitualmente na boca.

Após observarem pequenos bacilos encurvados, com corpo em forma de “S”, encontrados em 135 espécimes de biópsias gástricas (50% dos pacientes), WARREN e MARSHALL (1983) relacionaram sua semelhança com o *Campylobacter jejuni*, sem poder, porém, classificá-los como tal. Descreveram também sua relação com a superfície epitelial gástrica onde foram encontrados — dentro das foveolas gástricas ou entre elas. Verificaram haver forte associação dessas bactérias à gastrite crônica ativa, pois era rara a sua presença quando não havia inflamação gástrica.

Grande dificuldade encontraram os autores no isolamento da bactéria, para cujo cultivo técnicas rotineiras pareciam ineficazes. Finalmente o acaso veio ajudá-los quando, após várias tentativas, conseguiram isolar pela primeira vez, de fragmentos de mucosa gástrica, a bactéria espiralada: um feriado prolongado no Hospital Royal Perth, Austrália, possibilitara maior tempo para seu cultivo em

condições favoráveis de microaerofilia, fator que parece ter sido fundamental para o seu crescimento (MARSHALL e WARREN, 1984).

Logo depois, outros centros confirmaram a experiência, aprimorando a técnica de isolamento e cultivo da aparentemente nova bactéria (MEGRAUD et al., 1985; BUCK e SMITH, 1987; QUEIROZ et al., 1987; BARTHEL e EVERETT, 1990).

Ela recebeu nomenclatura variada, que mudaria de acordo com melhor conhecimento de seus aspectos microbiológicos. Inicialmente foi rotulada como “organismo semelhante ao *Campylobacter*” (*Campylobacter like organisms* - CLO), recebendo depois os nomes de *Campylobacter pyloridis* e *Campylobacter pylori*. Finalmente, após o reconhecimento de diferenças fundamentais da bactéria com o gênero *Campylobacter*, ela foi reclassificada em novo gênero — *Helicobacter*, devido à sua forma helicoidal —, da espécie *pylori* (GOODWIN et al., 1989).

Estava iniciada a grande revolução na gastroenterologia mundial, e com ela nova indagação se impunha: Seriam a gastrite e a úlcera péptica doenças infecciosas?

A associação entre *Helicobacter pylori* (*Hp*) e inflamação da mucosa gástrica foi reafirmada por uma série de estudos em vários centros (GOODWIN et al., 1986, SIPPONEN et al., 1990).

MARSHALL e WARREN já haviam detectado a bactéria em 90% de pacientes com gastrite crônica ativa (1984). Também demonstraram, em outro estudo (1985), a presença de *Hp* em 40% dos pacientes com úlcera gástrica e em 90% com UPD, levantando a hipótese de que a bactéria teria participação etiopatogênica no desenvolvimento dessas patologias e sugerindo que a sua erradicação em pessoas infectadas modificaria a história natural da UPD.

A partir dessa hipótese, vários centros desenvolveram trabalhos voltados para a erradicação do *Hp* de pacientes com UPD e obtiveram surpreendente redução na taxa de recidiva de úlcera, quase nula, nunca antes alcançada com a terapia convencional de bloqueio ácido, taxas essas de no mínimo 60% de recidiva em um ano (COGLAM et al., 1987; LAMBERT et al., 1987; BORODY et al., 1989; BLUM

et al., 1990; GEORGE et al., 1990; COELHO et al., 1992; GRAHAM et al., 1992; AXON et al., 1994; FORBES et al., 1994; MOHAMED et al., 1994).

Hp é considerado o principal agente causador de gastrite crônica superficial, havendo evidências de que a infecção por ele causada aumenta o risco de desenvolvimento de câncer gástrico e de um tipo de linfoma gástrico não-Hodgkin, o linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa) (NOMURA et al., 1991; PARSONNET et al., 1991; WOTHERSPOON et al., 1993).

2.2 ASPECTOS MICROBIOLÓGICOS DO *HELICOBACTER PYLORI*

O *Hp* é uma bactéria móvel, com forma variável, habitualmente encurvado em “S” ou levemente espiralado (helicoidal), e pode adotar ainda a forma arredondada em pequenos “cocos”. Segundo alguns estudos, a bactéria adquire essa última forma em condições desfavoráveis — num estágio dormente do seu ciclo vital —, mas pode, em meio adequado, retornar à forma ativa, espiralada (BODE et al., 1991; CATRENICH e MAKIN, 1991). Por outro lado, GLUPCZYNSKI (1996) acredita que essa forma arredondada é uma forma degenerada, não viável, encontrada em culturas antigas.

A bactéria apresenta múltiplos flagelos revestidos (4 a 6), que lhe permitem movimentos serpentiformes e facilitam ao organismo penetrar na barreira de muco da superfície do epitélio gástrico (WARREN e MARSHALL, 1983; GOODWIN et al., 1985; HAZELL e LEE, 1986). Esses flagelos, com bulbos terminais, projetam-se em cada um de seus pólos (GOODWIN et al., 1985).

Bactéria gram-negativa e microaerófila, necessita de condições especiais para crescimento em meios de cultura. Cresce melhor em pH neutro e atmosfera microaeróbica (5 a 6% de O₂; 8 a 10% de CO₂; 80 a 85% de N₂), com umidade de pelo menos 95% (GLUPCZYNSKI, 1996).

As colônias de *Hp* são visualizadas entre o terceiro e o sétimo dia de incubação. Apresentam coloração acinzentada, são translúcidas e medem de 1 a 2 mm de diâmetro. A coloração pelo gram evidencia colônias arredondadas e gram-negativas.

A confirmação diagnóstica da bactéria cultivada poderá ser feita pela positividade do teste de atividade da urease, da catalase e da oxidase (LANGENBERG et al., 1984; HOLTON, 1993).

O *Hp* tem como característica especial a capacidade de produzir grandes quantidades de urease, superóxido dismutase e catalase (GOODWIN et al., 1985). Além disso, é o único organismo a apresentar na sua composição lipídica um ácido graxo incomum, o ácido 3-hidroxiocetadecanóico (3-OH-18:O) (GEIS et al., 1990). Diferente do gênero *Campylobacter*, não contém a quinona respiratória menaquinona-6 (GOODWIN, 1986) e apresenta uma seqüência inabitual do RNA (16SRNA).

Essa bactéria é comumente encontrada sobre a superfície epitelial da mucosa tipo gástrica, preferencialmente no antro gástrico. Ela não coloniza áreas gástricas substituídas por metaplasia intestinal, demonstrando afinidade específica para epitélio tipo gástrico mucossecretor (STEER, 1984). Pode ser encontrada em qualquer local do trato gastrointestinal onde haja esse epitélio, incluindo áreas de MGS no duodeno, no esôfago de Barrett, em mucosa gástrica ectópica no divertículo de Meckel e no reto (STEER, 1984; PAMBIANCO et al., 1988; TALLEY et al., 1988; DE COTHI, 1989).

Parece que a superfície das células epiteliais gástricas produtoras de muco é o “gatilho” para a colonização pelo *Hp* (BODE, 1988), e é a capacidade da bactéria de aderir a essas células através de pedestais o evento primário para desenvolver infecção. Esses “pedestais de adesão” foram visualizados pela microscopia eletrônica *in vivo* (GOODWIN, 1986; CASELLI et al., 1989).

2.3 EPIDEMIOLOGIA

O *Hp* é uma bactéria freqüentemente encontrada no trato gastrointestinal do homem. Sua distribuição é mundial, tendo sido isolado na Austrália, América do Sul e do Norte, Europa, África e Ásia (MEGRAUD et al., 1989; BLASER, 1990).

A prevalência da infecção varia consideravelmente com a situação sócio-econômica, com as condições higiênico-sanitárias e com a contaminação ambiental.

Altas prevalências são encontradas em países em desenvolvimento, pobres, onde as condições sanitárias, principalmente o tratamento de água, são precárias (KLEIN et al., 1991). Nesses países há uma pandemia da infecção por *Hp*, em que a maioria dos adultos, com prevalências acima de 80%, estão infectados (MEGRAUD et al., 1989). A infecção ocorre precocemente na infância, com taxas de aquisição ao ano de até 10% entre as crianças com idade de 2 a 8 anos, estando a maioria da população infectada desde a adolescência.

Já em países desenvolvidos a infecção em crianças é pouco freqüente, com taxas de aquisição de 0,5 a 1% ao ano. Na população assintomática adulta a prevalência é menor que 20% antes dos 30 anos, e de 40 a 60% em torno dos 60 anos (DOOLEY et al., 1988).

O modo de transmissão da infecção pelo *Hp* é ainda desconhecido, embora as condições geográficas e sociais da infecção sejam condizentes com transmissão pessoa a pessoa, sendo prováveis tanto a via fecal-oral quanto a oral-oral. Bactérias foram isoladas em fezes de crianças e de adultos e também em placa dentária, saliva e suco gástrico (THOMAS et al., 1992, GIBSON et al., 1994; LAMBERT et al., 1993; VALENTINE et al., 1991). Nenhuma evidência quanto à transmissão sexual foi encontrada (POLISH et al., 1991).

A ocorrência de infecção após ingestão voluntária ou acidental de culturas de bactérias (MARSHALL et al., 1985), com subsequente desenvolvimento de gastrite crônica ativa, salienta a viabilidade desse modo de transmissão oral da infecção.

A determinação de cepas específicas de *Hp* entre membros da mesma família reforça ainda mais a hipótese de transmissão pessoa-pessoa intrafamiliar (RAUWS et al., 1989).

A transmissão iatrogênica através de endoscopia digestiva também foi relatada. Taxas de 1 a 3% foram observadas após procedimentos em que os endoscópios eram lavados manualmente (LANGENBERG, 1990); entretanto esse risco de transmissão é praticamente inexistente com a utilização de máquinas automáticas de lavagem e desinfecção dos instrumentos.

2.4 MECANISMOS PATOGÊNICOS

O desenvolvimento de gastrite e ulceração péptica ainda continua sendo relacionado à alteração no equilíbrio entre a habilidade de proteção da mucosa gástrica e duodenal e a presença de agressores.

O *Hp* pode contribuir direta ou indiretamente para o desequilíbrio dessa balança, como agressor e agente redutor de defesa, iniciando uma cascata inflamatória que levará finalmente à própria injúria. Uma vez adquirido, causa infecção gástrica permanente que, invariavelmente, se acompanha de inflamação (GIONCHETTI et al., 1994). Para a maioria das pessoas, o curso da infecção é silencioso durante toda a vida, enquanto num grupo restrito haverá desenvolvimento de sintomas ou de afecções, como UPD, úlcera gástrica, câncer gástrico ou linfoma gástrico.

A bactéria parece não invadir o epitélio gástrico ou o faz em grau mínimo. O dano na mucosa gastroduodenal vai depender da ação direta de substâncias geradas pela bactéria, da resposta imunológica do próprio hospedeiro e, provavelmente, da idade de aquisição da infecção (MADSEN et al., 1991; FIOCCA et al., 1994).

UREASE

Essa enzima é uma proteína de 500 a 600 kDa, que corresponde a 5% da proteína total produzida pela bactéria (DUNN, 1990, *apud* LEE, 1996).

A urease bacteriana atua sobre a uréia do suco gástrico hidrolizando-a e permitindo a formação de bicarbonato e íons de amônia, suficientes para formar um microambiente neutro ao redor da bactéria e permitir sua sobrevivência no ambiente gástrico hostil (MARSHALL e LANGTON, 1986; MARSHALL, 1990; COLLEN e STRONG, 1993).

A urease parece apresentar atividade quimiotóxica para leucócitos, e foi encontrada dentro de macrófagos na lâmina própria da mucosa gástrica (MAI et al., 1992). Ela é capaz de ativar monócitos para a produção de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-1 beta, interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral (HARRIS et al., 1996), que irão ter papel central no desenvolvimento de inflamação e de lesão da mucosa gastroduodenal.

AMÔNIA

A concentração de amônia em suco gástrico de pacientes infectados pelo *Hp* (0,015%, 9 mmol/l) é significativamente maior que em pacientes não infectados (<0,0005%, 3 mmol/l) (MARSHALL e LANGTON, 1986).

Essa amônia é tóxica para as células epiteliais de mamíferos, produz *in vitro* alterações funcionais e morfológicas no epitélio gástrico, aumenta a retrodifusão de íons H para as células epiteliais e a aderência bacteriana e inativa o complemento (HAZELL e LEE, 1986; EATON et al., 1991).

Altas concentrações de amônia podem induzir vacuolização intracelular (XU et al., 1990; RICCI et al., 1994) e parecem inibir diretamente o consumo de oxigênio pelas células da mucosa gástrica, causando-lhe dano agudo e provocando falha no metabolismo energético (KAWANO et al., 1993).

Estudos têm demonstrado que neutrófilos ativados são tóxicos para células de mamíferos e estão envolvidos com destruição tissular. Esses neutrófilos ativados

liberam potentes agentes oxidantes, como o ácido hipocloroso, que reage com a amônia formando monocloramina, outro potente agente oxidante (THOMAS et al., 1983).

Na infecção pelo *Hp*, o dano na mucosa gástrica causado pela amônia parece ser intermediado pela monocloramina (SAITA et al., 1992, SUZUKI et al., 1993). Tanto a monocloramina como o ácido hipocloroso são citotóxicos *in vitro* a células endoteliais, sugerindo que uma injúria vascular causada por essas substâncias presentes na infecção pela bactéria predispõe a dano na mucosa gástrica (DEKIGAI et al., 1993).

CITOTOXINAS *VAC A* E *CAG A*

Esses dois fatores estão ligados diretamente com a virulência da bactéria, sendo produzidos somente por 50-60% das cepas isoladas do *Hp* (BLASER, 1995).

A citotoxina vacuolizadora (*vac A*), que é tóxica para as células epiteliais *in vitro* e *in vivo* (LEUNK et al., 1990), é uma proteína de 87 kDa, presente em praticamente todas as cepas do *Hp*, porém ativa em apenas 60% delas.

As cepas que apresentam citotoxina vacuolizadora ativa são chamadas “tox+”, causam vacúolos em células eucarióticas e interferem no mecanismo de proliferação celular, inibindo esse processo e dificultando a reparação da mucosa gástrica (RICCI et al., 1996).

A seqüência do seu código genético foi determinada e chamada de *vac A* (COVER et al., 1992; COVER et al., 1994). A citotoxina vacuolizadora é um oligômero complexo, em forma de anel, composto de ao menos 6 monômeros. Durante estocagem prolongada, esses monômeros se fragmentam em dois de 34 e 58 kDa, que podem representar subunidades da citotoxina (GARNER e COVER, 1996).

O outro fator (*Cag A*), uma proteína de 120-130 kDa, produz anticorpos que aparecem em todos os pacientes com UPD (CRABTREE et al., 1991). O seu

código genético foi chamado *Cag A* (gene associado à citotoxina) e é o primeiro gene que diferencia as cepas do *Hp*.

Cepas *cag A* positivas são mais eficazes na indução de inflamação do que cepas *cag A* negativas (BLASER, 1995).

As cepas citotoxina-positivas (*cag A*⁺ e *vac A tox*⁺) parecem produzir quantidades maiores de interleucina-8, que por sua vez tem potente ação quimiotáxica e de ativação de neutrófilos, determinando por isso maior resposta inflamatória (CRABTREE, 1993). Essas cepas “hiperinflamatórias” estariam ligadas diretamente ao desenvolvimento de ulceração (LEE, 1994).

Provavelmente cepas *cag A* positivas e *vac A tox* positivas estão associadas ao desenvolvimento de doença péptica ulcerosa e câncer gástrico.

OUTROS FATORES DE VIRULÊNCIA

A própria forma espiralada da bactéria e a presença de flagelos são fatores patogênicos que lhe permitem eficiente motilidade no muco gástrico, possibilitando o alcance da superfície epitelial e o início da infecção.

Em estudos com microscopia eletrônica foi possível identificar pedestais de adesão que permitem a fixação da bactéria à membrana basal epitelial. Algumas cepas parecem produzir “adesinas”, substâncias que possibilitam também essa adesão (CASELLI et al., 1989).

Outra proteína produzida pelo *Hp* — a catalase — parece contribuir para a ativação de processos oxidativos dos neutrófilos e macrófagos (GOODWIN et al., 1986).

Por outro lado, as proteases, as fosfolipases e as lipases produzidas pelo *Hp* determinam ruptura na integridade da barreira mucosa e aumentam a solubilidade do muco, facilitando a penetração da bactéria e permitindo possível agressão direta do ácido e da pepsina ao epitélio gástrico. Essas enzimas também podem causar dano à membrana lipídica das células epiteliais pela quebra da lecitina e da lisolecitina.

Em particular, a fosfolipase A2 e a fosfolipase C são encontradas em altos níveis no suco gástrico de pacientes infectados pelo *Hp*. A fosfolipase A2, além de contribuir para a quebra da barreira mucosa, libera ácidos graxos, como o ácido araquidônico, por sua vez precursor de vários lipídios bioativos que podem contribuir diretamente para o dano tecidual (MALFERTHEINER e BODE, 1993).

Além dessas, foram identificadas proteínas de baixo peso molecular geradas pela bactéria, que apresentam ação direta na atração de neutrófilos (MAI et al., 1991).

Vários mediadores inflamatórios estão aumentados na infecção pelo *Hp*, como ocorre com o fator de necrose tumoral, com a interleucina-6 e com a interleucina-8 (GIONCHETTI et al., 1994).

A infecção pelo *Hp* determina, como se viu, uma cascata inflamatória mediada por células e citocinas (BODE et al., 1988; RATHBONE et al., 1989). Apesar disso, toda essa resposta imunológica do hospedeiro contra a bactéria não consegue eliminá-la, e, pelo contrário, provoca uma agressão ainda maior, crônica e persistente à mucosa gástrica (DAVIES e RAMPTON, 1994, ERNST et al., 1994).

2.5 DETERMINANTES DA HETEROGENEIDADE DA APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Uma vez iniciada a infecção pelo *Hp*, o processo será crônico e permanente, mas haverá grande variedade de alterações orgânicas no curso clínico da doença, desde simples gastrite crônica assintomática até situações extremas, como UPD ou câncer gástrico.

A diferença na apresentação e na evolução clínica parece relacionada a quatro fatores (BLASER, 1994, 1995; GRAHAM et al., 1994):

- 1) heterogeneidade de cepas de *Hp*: cepas mais virulentas produtoras de citotoxinas específicas causariam doenças mais graves (FIGURA et al., 1989);

- 2) heterogeneidade da resposta inflamatória do hospedeiro: prováveis fatores genéticos que determinam resposta imune variada de pessoa a pessoa;
- 3) idade da aquisição da infecção: aquisição mais precoce favoreceria evolução mais grave — para adenocarcinoma, por exemplo;
- 4) fatores ambientais ainda pouco conhecidos, sendo o tabagismo provavelmente importante cofator para a ulceração péptica (BLUM, 1996).

2.6 METAPLASIA GÁSTRICA DUODENAL

O termo “metaplasia” significa mudança de um tipo de células maduras para outro também de células maduras. Acredita-se que esse fenômeno ocorra por alteração na linha normal de diferenciação de células matrizes precursoras, determinada por um estímulo anormal sobre elas (WILHELM, 1977).

No duodeno o termo “metaplasia gástrica” (MG) indica presença de células tipo gástricas maduras e funcionais na superfície vilosa (SHOUSHA et al., 1983).

Dois tipos de MG no duodeno são reconhecidos: a **Metaplasia Gástrica Superficial** (MGS) e a **Metaplasia Gástrica Heterotópica** (MGH), também conhecida como **heterotopia gástrica** (TAYLOR, 1927; PERERA et al., 1975).

A MGH consiste na presença de células gástricas parietais e principais, ou seja, em tecido gástrico funcional produtor de ácido clorídrico (WILLIS, 1968). Embora considerada congênita por alguns autores, sua origem é ainda controversa. Raramente é encontrada em indivíduos sadios (0,9 a 1,4%) (GEAR e DOBBINS, 1969; JOFFE et al., 1978).

WYATT et al. (1988) observaram baixa incidência de MGH, sugerindo que esses tecidos gástricos funcionais têm pequena ou nenhuma participação na formação de UPD. Por outro lado, CARRICK et al., estudando em 1989 a presença de células parietais funcionais no duodeno através da coloração de vermelho-congo,

encontraram MGS em 91% dos casos de UPD e MGH em 11%, contra nenhum caso de MGH nos pacientes sem úlcera. Os autores sugerem que essas áreas de heterotopia atuam como participantes na formação e na perpetuação da UPD.

HOEDEMAEKER já sugeria em 1970 que MGH no duodeno, em casos de UPD, refletia uma diferenciação anormal da mucosa, causada pela alta acidez. Observou 30% de MGH em 158 espécimes cirúrgicos.

Em um estudo italiano de pequena série de pacientes acompanhados prospectivamente foi possível evidenciar o desaparecimento espontâneo de focos de heterotopia após alguns meses de seguimento, o que denotava seu caráter reversível (TERUZZI, 1987), embora semelhante ocorrência não tenha sido reproduzida por outros autores.

MGS é o tipo mais freqüentemente encontrado no duodeno, caracterizada por áreas de células gástricas epiteliais produtoras de muco, semelhantes às encontradas no antro gástrico.

Tais células são colunares, têm núcleo basal, oval, longitudinalmente orientado, e grânulos secretores abundantes no citoplasma supranuclear, também chamados “mucossustâncias neutras”, p.a.S. (*periodic acid Schiff*) positivo.

O diagnóstico histológico é feito facilmente pela coloração p.a.S., pois as células metaplásicas, usualmente em grupos, coram-se devido à presença de abundante mucina no seu citoplasma, com distribuição em todo o corpo celular de material p.a.S. positivo, diferente da distribuição linear apical observada nos enterócitos, e tipo taça nas células caliciformes (figura 7, p. 37). Também pode ser feito usando hematoxilina e eosina, pela identificação de células epiteliais gástricas colunares altas, com abundante mucina não corada, clara no seu ápice. Sua aparência é distinta da das células caliciformes, pois estas têm todo o citoplasma distendido por mucina, adotando um formato arredondado (SHOUSHI et al., 1983).

A mucina secretada pelas células gástricas mucosas é substância neutra, liberada de maneira apócrina, formando uma camada de muco contínuo sobre o epitélio, que o protege contra a secreção ácida. Já a mucina produzida pelas células

duodenais é uma mucossubstância ácida, sulfatada. As células caliciformes constituem somente pequena proporção da população do epitélio duodenal e liberam muco por secreção merócrina somente em pequenos intervalos de tempo e não de forma contínua (GREGORY et al., 1982).

A MGS pode apresentar-se em pequenos focos de mucosa ectópica distribuídos desorganizadamente no bulbo duodenal, ou pode, menos freqüentemente, comprometer áreas mais extensas do duodeno, a cuja primeira porção ficam quase invariavelmente restritas.

JAMES, em 1964, motivado pelo surpreendente achado de células semelhantes às da mucosa gástrica na superfície epitelial da segunda porção do duodeno em um paciente com altos níveis de secreção gástrica, inicia um estudo em peças cirúrgicas e faz o primeiro relato de “epitélio gástrico no duodeno” (JAMES, 1964).

Esse autor descreveu o achado de grupos de três ou quatro células tipo gástricas no topo ou ao lado das vilosidades ou ocasionalmente nas criptas. Como essas células eram semelhantes às células superficiais mucossecretoras encontradas no antro, o autor as considerou como epitélio gástrico que se teria originado nas criptas duodenais e não nas glândulas de Brünner, tal qual ocorre com as células epiteliais normais intestinais, em resposta à injúria ou à acidez ou à combinação de ambas.

A origem da MGS é provavelmente adquirida, visto ser baixa a sua incidência em crianças (WYATT e RATHBONE, 1989).

As células metaplásicas parecem derivar das próprias células matrizes duodenais que começam em algum momento a diferenciar-se de forma anormal, como células gástricas mucossecretoras. Provavelmente o estímulo inicial para essa transformação é algum tipo de agressão, por tempo prolongado, como a do pH luminal duodenal acentuadamente baixo. O processo seria uma forma de defesa da mucosa duodenal.

MING et al. (1963), por outro lado, sugerem que a mucosa gástrica metaplásica é resultado da reepitelização duodenal após ulceração ou inflamação, ou

seja, o processo seria uma regeneração anormal da mucosa duodenal após a sua destruição, suposição essa ainda não comprovada.

A teoria mais aceita é de que a agressão intensa ou prolongada, mesmo não permanente, à mucosa duodenal determinará o desenvolvimento de MGS. O muco produzido por essas células metaplásicas seria um agente protetor da mucosa duodenal. Estudos clínicos e experimentais evidenciam que o aumento de secreção gástrica é provavelmente o principal estímulo para desenvolvimento de MGS no duodeno.

É o que se conclui dos estudos de diversos autores, entre eles o de PARRISH e RAWLINS (1965), que observaram a presença de células mucossecretoras no intestino delgado de pacientes com a síndrome de Zollinger-Ellison que apresentavam altos níveis de secreção gástrica; de FLOREY et al., que em 1939, após estudos experimentais, também sugeriram o aspecto protetor do desenvolvimento de células gástricas no duodeno; de RHODES (1964), que, estudando gatos que sofreram estímulo da secreção gástrica através de injeções diárias de histamina, demonstraram o desenvolvimento de epitélio gástrico no duodeno, sugerindo que essas células crescem a partir de glândulas de Brünner como forma de manter a integridade da camada superficial do duodeno contra níveis ácidos persistentes; de TUCCI et al. (1990), que demonstraram que a inibição prolongada da secreção ácida por ranitidina reduz significativamente a prevalência de MGS no duodeno; e, finalmente, de WYATT et al. (1987), segundo os quais a MGS pode regredir após supressão da secreção ácida em pacientes submetidos a vagotomia superseletiva.

Características eletromicroscópicas dessas células gástricas metaplásicas foram apresentadas primeiramente por PATRICK et al., em 1974. Nesse trabalho foram estudados 117 pacientes submetidos a cirurgia por suspeita de úlcera péptica. Uma biópsia da parede anterior da primeira porção do duodeno foi realizada em cada paciente, com material retirado de local aparentemente livre de alteração patológica. Foram observados focos de células mucossecretoras metaplásicas, chamadas “células mucosas” em 75% dos casos de UPD e em 44% dos casos de

úlceras pépticas gástricas. Embora essas células fossem mais freqüentes naqueles pacientes com níveis de acidez gástrica superiores a 30 mEq/h, não foi observada relação dessa acidez com a extensão da MGS no duodeno. As células epiteliais tipo mucossecretoras metaplásicas examinadas ao microscópio eletrônico eram geralmente semelhantes em tamanho e estrutura às células epiteliais normais indiferenciadas, mas apresentavam microvilosidades irregulares, muitos grânulos secretores no citoplasma supranuclear e agregados de glicogênio e vesículas semelhantes a gordura no citoplasma infranuclear.

Células mucosas também estavam presentes em algumas das criptas e eram semelhantes às encontradas nas vilosidades, mas continham menos grânulos secretores e menos microvilosidades. A estrutura dessas células mucosas era diferente daquela das células caliciformes, das células dos ductos e dos ácinos das glândulas de Brünner. As células cuja estrutura mais se assemelhava à das células metaplásicas eram as células superficiais do antro gástrico.

SHOUSHA et al. (1984) relatam o freqüente achado de MGS em pacientes com UPD e duodenites e sugerem que essas alterações morfológicas permitiriam uma “quebra” na barreira mucosa duodenal especialmente importante para a recorrência da ulceração.

Estudo com 50 voluntários normais demonstrou que a MGS no duodeno é também comum em indivíduos sadios (64% da amostra estudada) com raras evidências de inflamação ativa, e é distribuída geralmente em pequenos grupos de células na primeira porção do duodeno (KREUNING et al., 1978). Nesse mesmo estudo os autores não encontraram evidência de MGS na segunda porção do duodeno.

Em outro estudo com voluntários assintomáticos, o achado de MGS foi de somente 22% (FITZGIBBONS et al., 1988).

A observação de MGS em áreas como o pâncreas, o cólon e a vesícula biliar é uma evidência que leva a pensar que outros fatores, e não somente a hiperacidez, determinam o seu desenvolvimento.

WYATT et al. (1990), estudando somente MGS em 471 adultos e 47 crianças, sugerem que a injúria inflamatória da mucosa duodenal causada pelo *Hp* pode estimular ainda mais o desenvolvimento de MGS. Demonstraram que a MGS não estava associada ao consumo de álcool, ao tabagismo e ao uso de antiinflamatórios não hormonais, mas sim à idade adulta, ao sexo masculino e a níveis de pH gástrico muito baixos. Também observaram que a extensão da MGS no duodeno estava associada à presença de duodenite ativa e gastrite relacionada ao *Hp*.

Duodenite crônica ativa (DCA) é definida como o aumento de neutrófilos mononucleares na lâmina própria duodenal, associado à presença de neutrófilos polimorfonucleares dentro do epitélio e à evidência de dano ou regeneração celular (KREUNING et al., 1978).

Vários estudos vêm demonstrando a forte associação de infecção pelo *Hp* em áreas de MGS duodenal com o desenvolvimento de DCA e UPD (WYATT et al., 1988; CARRICK et al., 1989; WYATT e RATHBONE, 1989; WYATT et al., 1990; YANG et al., 1995).

OFFERHAUS et al. (1990), revendo o material de HOEDEMAEKER de vinte anos antes, demonstraram a presença de MGS em 88% dos pacientes com UPD, e, em todos os casos, o epitélio metaplásico estava infectado pela bactéria. A grande maioria (92%) apresentava duodenite ativa e o restante, duodenite crônica. A infecção pela bactéria estava restrita às áreas de metaplasia.

Após quase 15 anos de sua redescoberta, o *Hp* tem seu papel reconhecido como “provável” fator etiopatogênico da UPD.

A infecção do epitélio gástrico pela bactéria, associada às substâncias citotóxicas por ela produzidas, e a resposta imunológica suscitada por ela são os principais fatores agressores da mucosa gastroduodenal, junto com o excesso de secreção ácida cloridro-péptica.

Estudos de ulceração duodenal em animais indicam que a patogenia é multifatorial e nela são implicados também o débito de ácido e pepsina, a secreção de bicarbonato, o fornecimento de ácido ao bulbo duodenal, a barreira mucosa intacta e o seu fluxo sanguíneo (SZABO, 1984; BRIDEN et al., 1985).

Em condições normais, ocorre neutralização do ácido no duodeno proximal, com mistura do ácido e do bicarbonato produzidos pelas glândulas de Brünner, pelo epitélio e pelo pâncreas. A motilidade e a pressão anormais podem prejudicar o fornecimento de secreções alcalinas ao duodeno proximal e causar diminuição do pH no bulbo duodenal, por interferirem nos mecanismos de limpeza do ácido e na neutralização no bulbo, contribuindo para maior agressão ao duodeno (SZABO et al., 1984).

3 OBJETIVOS

Considerando todos esses aspectos e a sua importância, propõe-se neste trabalho:

1. determinar a prevalência de metaplasia gástrica superficial na primeira e na segunda porção do duodeno e correlacioná-la com a presença de úlcera péptica duodenal;
2. evidenciar a presença de infecção pelo *H. pylori* em áreas de metaplasia gástrica superficial;
3. demonstrar a participação da metaplasia gástrica superficial no duodeno e da infecção pelo *H. pylori* na fisiopatologia da úlcera péptica duodenal.

4 PACIENTES E MÉTODOS

Foi realizado um estudo transversal e correlacional centrado em MGS no duodeno e infecção pelo *Hp* como “fatores de estudo” e na UPD como “efeito clínico”.

4.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

Foram estudados 82 pacientes encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná durante o período de janeiro de 1993 a junho de 1994, para realização de exame endoscópico por queixas de dispepsia.

Os critérios de seleção foram os seguintes:

DE INCLUSÃO

- 1) Presença de UPD ativa durante o procedimento endoscópico;
- 2) exame endoscópico normal.

DE EXCLUSÃO

- 1) Uso de antibióticos, antiinflamatórios, drogas bloqueadoras dos receptores H₂ e da bomba de prótons nos 30 dias prévios ao exame;
- 2) presença de outras patologias gastroduodenais que não UPD ou gastrite;
- 3) no grupo de pacientes com exame endoscópico normal, aqueles com história prévia de úlcera gastroduodenal.

Todos os pacientes forneceram consentimento informado para participar do estudo.

PACIENTES

Dos 82 pacientes selecionados, 52 apresentavam UPD (**Grupo 1**) e 30, exame endoscópico normal (**Grupo 2**).

No **Grupo 1**, 29 pacientes eram do sexo masculino e 23, do feminino. A idade variou entre 23 e 78 anos, com a média de 44 anos.

No **Grupo 2**, 14 pacientes eram do sexo masculino e 16 do feminino. A idade variou entre 15 e 68 anos, com a média de 42 anos.

4.2 PROCEDIMENTOS DE COLETA DE MATERIAL

EXAMES ENDOSCÓPICOS

Para a realização dos exames endoscópicos, os pacientes ingeriram 40 gotas de dimeticona líquida (Luftal®) e tiveram a orofaringe anestesiada com lidocaína a 10% (Xilocaina®) em aerossol.

Os aparelhos utilizados foram fibroscópios da marca Olympus, GIF XQ20 e pinças de biópsias endoscópicas.

Realizou-se a inspeção convencional do esôfago, estômago e duodeno e obtiveram-se biópsias do antro gástrico, da primeira e da segunda porção duodenal.

No antro, dois fragmentos foram colhidos de locais distintos, evitando-se área próxima ao piloro (2 cm).

A primeira porção do duodeno correspondeu ao bulbo duodenal até seu ápice, de onde foram obtidos quatro fragmentos, um de cada quadrante (anterior, posterior, superior e inferior).

A segunda porção duodenal foi considerada aquela logo após o ápice do bulbo, transpondo-se o ângulo duodenal superior nos 3-5 cm iniciais; também aí foram colhidos quatro fragmentos para biópsia, seguindo-se a mesma rotina.

Quando havia UPD ou cicatriz, os fragmentos eram colhidos a pelo menos 1 cm da lesão e nos quadrantes contralaterais.

Os espécimes de mucosa gastroduodenal obtidos foram colocados em papel filtro com a superfície epitelial para cima e em seguida fixados em solução de formol a 10%, depois do que foram encaminhados para estudo histopatológico.

EXAMES HISTOPATOLÓGICOS

O estudo histopatológico foi realizado no Serviço de Patologia do mesmo hospital por um único patologista, que desconhecia o diagnóstico endoscópico.

As biópsias gástricas e duodenais foram coradas pela hematoxilina-eosina e examinadas visando a identificação de *Hp*, de inflamação gástrica e duodenal e de MGS no duodeno.

A inflamação gástrica foi avaliada segundo os critérios de WHITEHEAD (1972), sendo considerado **gastrite crônica** (GC) o aumento de células inflamatórias mononucleares na lâmina própria da mucosa gástrica, e **gastrite crônica ativa** (GCA) os sinais de GC acompanhados de infiltrado de leucócitos polimorfonucleares no epitélio e/ou na lâmina própria da mucosa gástrica (figura 9, p. 38).

O diagnóstico de duodenite foi feito conforme os critérios de KREUNING (1978), considerando-se **duodenite crônica** (DC) um aumento significativo de mononucleares na lâmina própria, passível de estender-se entre as glândulas de Brünner, e **duodenite crônica ativa** (DCA), os sinais de DC acompanhados de invasão do epitélio e/ou da lâmina própria por polimorfonucleares, podendo ou não haver lesão das células epiteliais (figura 10, p. 38).

A identificação histológica de *Hp* foi baseada no encontro de organismos espiralados típicos, hematoxilina-positivos, situados próximo ao epitélio de mucosa tipo gástrica (figura 10, p. 38).

A MGS foi caracterizada pelo achado no duodeno de células tipo gástricas mucossecretoras (figura 7, p. 37), tendo sido, em alguns casos, utilizada a coloração p.a.S., para facilitar o diagnóstico (figuras 5, 6 e 7, p. 36-37).

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As decisões sobre significância da associação entre as variáveis qualitativas foram determinadas pela aplicação do teste do qui-quadrado ou pelo teste exato de Fisher, quando adequados.

5 RESULTADOS

Um total de 656 biópsias duodenais e 164 gástricas foi estudado.

DIAGNÓSTICOS HISTOLÓGICOS - GRUPO 1

As tabelas 1 e 2, que resumem os achados histológicos no antro, mostram que 51 pacientes (98%) apresentavam gastrite crônica ativa e, entre eles, somente em 1 não foi identificada infecção concomitante pelo *Hp*, totalizando, portanto, 50 pacientes (96%) com infecção pelo *Hp*. Um paciente (2%) apresentava atrofia no antro gástrico, sem evidência da infecção. Em nenhum o diagnóstico histológico do antro foi considerado normal.

TABELA 1. ACHADOS HISTOLÓGICOS NO ANTRO — GRUPO 1

	NÚMERO	%
Gastrite crônica ativa	51	98,0
Atrofia gástrica	1	2,0
Normal	0	
Total	52	100,0

TABELA 2. PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* NO ANTRO — GRUPO 1

	NÚMERO	%
<i>Helicobacter pylori</i> positivo	50	96,0
<i>Helicobacter pylori</i> negativo	2	4,0
Total	52	100,0

As tabelas 3, 4 e 5 resumem os achados histológicos no duodeno.

A MGS foi encontrada em 39 (75,0%) pacientes na primeira porção duodenal e em 3 (5,7%) na segunda, revelando prevalência estatisticamente diferente ($p=0,0000$).

Duodenite crônica ativa foi encontrada sempre associada a áreas de MGS, em 35 (67,0%) e em 2 (4,0%) pacientes na primeira e na segunda porção duodenal, respectivamente.

TABELA 3. ACHADOS HISTOLÓGICOS NO DUODENO — GRUPO 1

	PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL		SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
Duodenite crônica sem atividade	12	23,0	7	13,4
Duodenite crônica ativa	35	67,0	2	4,0
Normal:				
- sem metaplasia gástrica superficial	4	7,6	43	82,6
- com metaplasia gástrica superficial	1	2,4	0	
Total	52	100,0	52	100,0

TABELA 4. PREVALÊNCIA DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL (MGS) NO DUODENO — GRUPO 1

	PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL		SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
MGS presente	39	75,0	3	5,7
MGS ausente	13	25,0	49	94,3
Total	52	100,0	52	100,0

TABELA 5. PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* (*HP*) NO DUODENO — GRUPO 1: N=52)

	PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL		SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
<i>Hp</i> positivo	32	63,0	1	2,0
<i>Hp</i> negativo	20	37,0	51	98,0
Total	52	100,0	52	100,0

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO - GRUPO 2

Nas tabelas 6 e 7 encontra-se o resumo dos achados histológicos no antro, e verifica-se que 22 pacientes (73,3%) apresentavam gastrite crônica ativa e infecção concomitante pelo *Hp* e 8 (26,7%) foram considerados dentro dos critérios histológicos da normalidade.

TABELA 6. ACHADOS HISTOLÓGICOS NO ANTRO — GRUPO 2

	NÚMERO	%
Gastrite crônica ativa	22	73,3
Atrofia gástrica	0	
Normal	8	26,7
Total	30	100,0

TABELA 7. PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* NO ANTRO — GRUPO 2

	NÚMERO	%
<i>Helicobacter pylori</i> positivo	22	73,3
<i>Helicobacter pylori</i> negativo	8	26,7
Total	30	100,0

As tabelas 8, 9 e 10 apresentam os diversos diagnósticos histológicos do duodeno, onde MGS foi encontrada em 7 pacientes (23,3%), acompanhada de DCA e infecção pelo *Hp* em 2, na primeira porção duodenal.

Duodenite crônica sem atividade estava presente em 10 pacientes (33,4%) na primeira porção do duodeno e em 2 (6,6%) na segunda.

Na segunda porção duodenal não foi evidenciada MGS, DCA ou *Hp*.

O duodeno foi considerado normal em 18 pacientes (60%) na primeira porção duodenal e em 28 (93%) na segunda.

TABELA 8. ACHADOS HISTOLÓGICOS NO DUODENO — GRUPO 2

	PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL		SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
Duodenite crônica sem atividade	10	33,4	2	6,6
Duodenite crônica ativa	2	6,6	0	
Normal sem metaplasia gástrica duodenal	18	60,0	28	93,3
Total	30	100,0	30	100,0

TABELA 9. PREVALÊNCIA DE METAPLASIA GÁSTRICA (MGS) NO DUODENO — GRUPO 2

	PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL		SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
MGS presente	7	23,2	0	
MGS ausente	23	76,7	30	100,0
Total	30	100,0	30	100,0

TABELA 10. PREVALÊNCIA DE INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* (HP) NO DUODENO — GRUPO 2: (N=30)

	PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL		SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
<i>Hp</i> positivo	2	6,6	0	
<i>Hp</i> negativo	28	93,4	30	100,0
Total	30	100,0	30	100,0

METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL NO DUODENO — PRIMEIRA PORÇÃO

Quando comparado o Grupo 1 com o Grupo 2, encontra-se diferença estatística tanto em relação à prevalência de DCA ($p=0,001$) como em relação à infecção pelo *Hp* ($p=0,0030$) associado às áreas de MGS na primeira porção duodenal, conforme mostra a tabela 11.

TABELA 11. PREVALÊNCIA DE DUODENITE CRÔNICA ATIVA (DCA) E DE *HELICOBACTER PYLORI* (HP) ASSOCIADA A ÁREAS DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL (MGS) NA PRIMEIRA PORÇÃO DUODENAL

	DCA ¹		HP ²	
	NÚMERO	%	NÚMERO	%
Grupo 1 com MGS (N=39/52 - 75%)	35	89,0	32	82,0
Grupo 2 com MGS (N=7/30 - 23,0%)	2	28,0	2	28,0

¹ $p=0,001$.

² $p=0,003$.

METAPLASIA GÁSTRICA NO DUODENO — SEGUNDA PORÇÃO

No **Grupo 1**, dos 3 pacientes que apresentavam MGS na segunda porção duodenal, 2 (66%) apresentavam DCA e 1 (33%), infecção pelo *Hp*.

No **Grupo 2** não foram observadas áreas de MGS na segunda porção duodenal.

COMPARAÇÃO ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2

As tabelas 12, 13 e 14 comparam o Grupo 1 e o Grupo 2 quanto aos diversos achados histológicos no antro e no duodeno.

TABELA 12. COMPARAÇÃO DOS ACHADOS HISTOLÓGICOS NO ANTRO, ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	Número	%	Número	%
Gastrite crônica ativa ¹	51	98,0	22	73,3
Atrofia gástrica	1	2,0	0	
Antro normal	0		8	26,7
Infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> ²	50	96,0	22	73,3

¹ p = 0,0001.

² p = 0,0024.

TABELA 13. COMPARAÇÃO DOS ACHADOS HISTOLÓGICOS NO DUODENO, ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	Número	%	Número	%
Primeira porção duodenal				
Duodenite crônica sem atividade	12	23,0	10	33,4
Duodenite crônica ativa ¹	35	67,0	2	6,6
Duodeno normal:				
- com metaplasia gástrica superficial	4	7,6	0	
- sem metaplasia gástrica superficial	1	2,4	18	60,0
Segunda porção duodenal				
Duodenite crônica sem atividade	7	13,4	2	6,6
Duodenite crônica ativa ²	2	4,0	0	
Duodeno normal (sem metaplasia gástrica duodenal)	43	82,6	28	93,3

¹ p = 0,0000.

² p = 0,3324.

TABELA 14. COMPARAÇÃO DA PREVALÊNCIA DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL E INFECÇÃO DUODENAL PELO *HELICOBACTER PYLORI*, ENTRE GRUPO 1 E GRUPO 2

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	Número	%	Número	%
Primeira porção duodenal				
Metaplasia gástrica superficial ¹	39	75,0	7	23,3
Infecção duodenal pelo <i>Helicobacter pylori</i> ²	32	63,0	2	6,6
Segunda porção duodenal				
Metaplasia gástrica superficial ³	3	5,7	0	
Infecção duodenal pelo <i>Helicobacter pylori</i> ⁴	1	2,0	0	

¹ p = 0,0000.

² p = 0,0000.

³ p = 0,0356.

⁴ p = 0,4447.

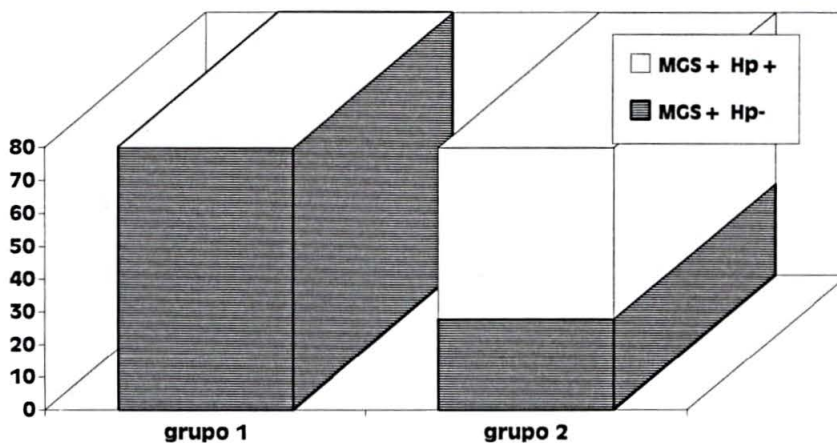


FIGURA 1. DISTRIBUIÇÃO DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* (HP) EM ÁREAS DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL (MGS) NA PRIMEIRA PORÇÃO DO DUODENO

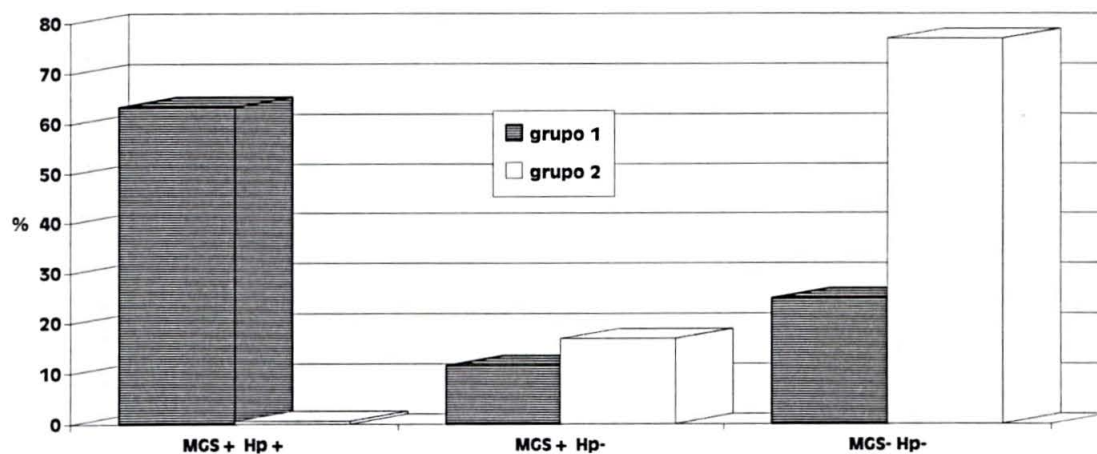


FIGURA 2. METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL (MGS) NA PRIMEIRA PORÇÃO DO DUODENO E RELAÇÃO COM INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* (HP)

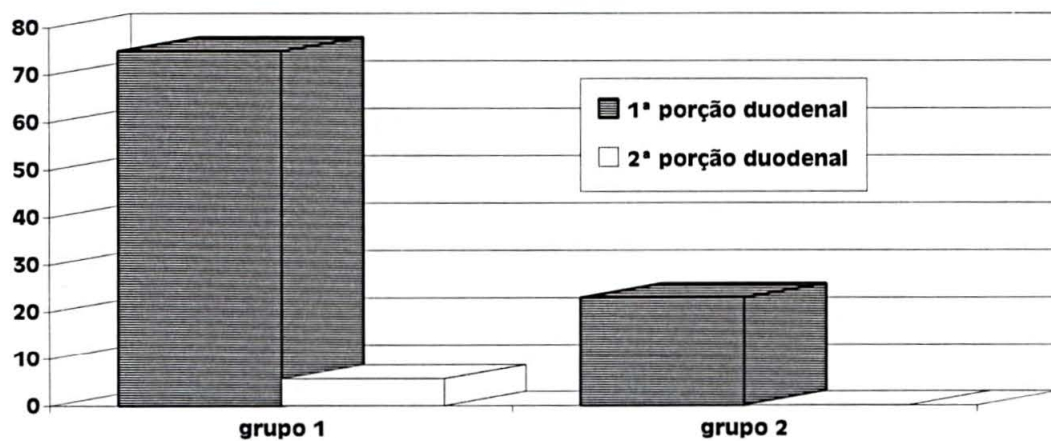


FIGURA 3. PREVALÊNCIA DA METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL NO DUODENO

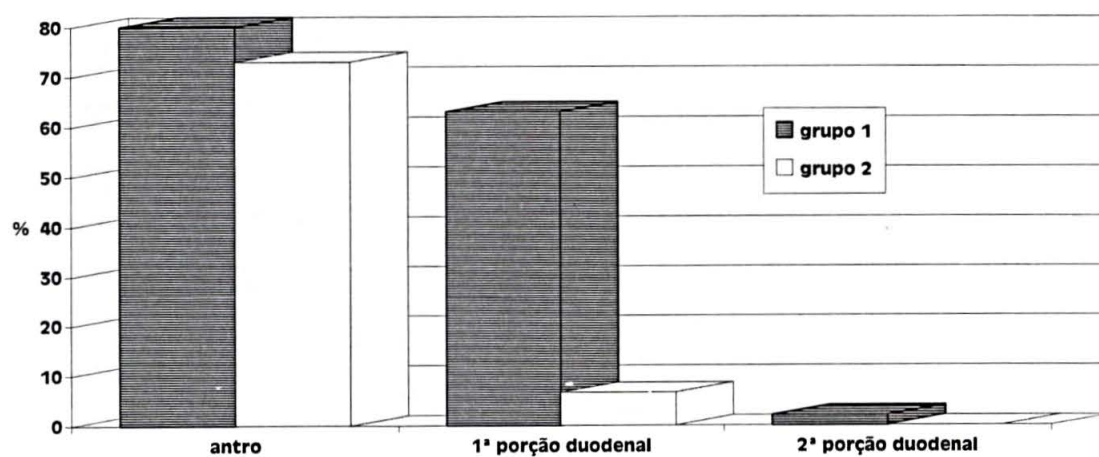


FIGURA 4. TAXAS DE IDENTIFICAÇÃO (%) DE *HELICOBACTER PYLORI* NA MUCOSA ANTRAL, PRIMEIRA E SEGUNDA PORÇÃO DUODENAL

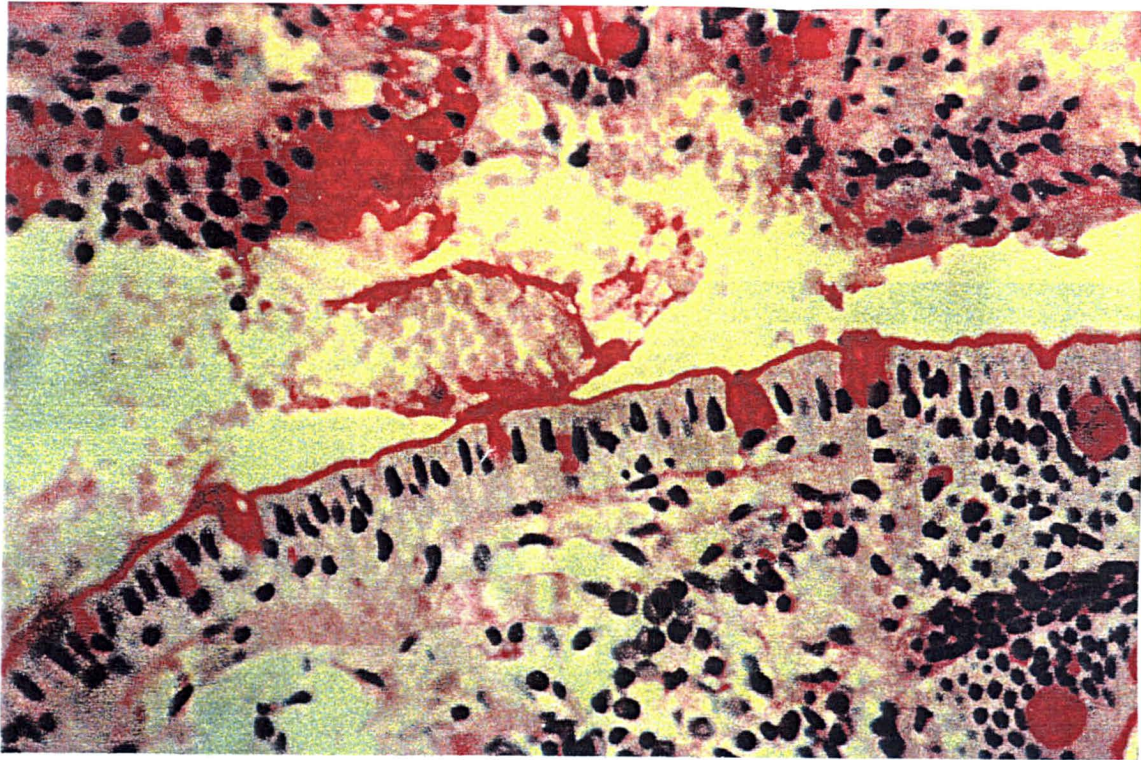


FIGURA 5. PADRÃO HISTOQUÍMICO DE MUCOSA DUODENAL NORMAL CORADA PELO MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF (P.A.S.) (FOTOMICROGRAFIA EM 450X). OBSERVAR A DISTRIBUIÇÃO LINEAR APICAL NOS ENTERÓCITOS E TIPO “TAÇA” NAS CÉLULAS MUCÍPARAS CALICIFORMES, DO MATERIAL P.A.S. POSITIVO (COLORAÇÃO CARMIM).

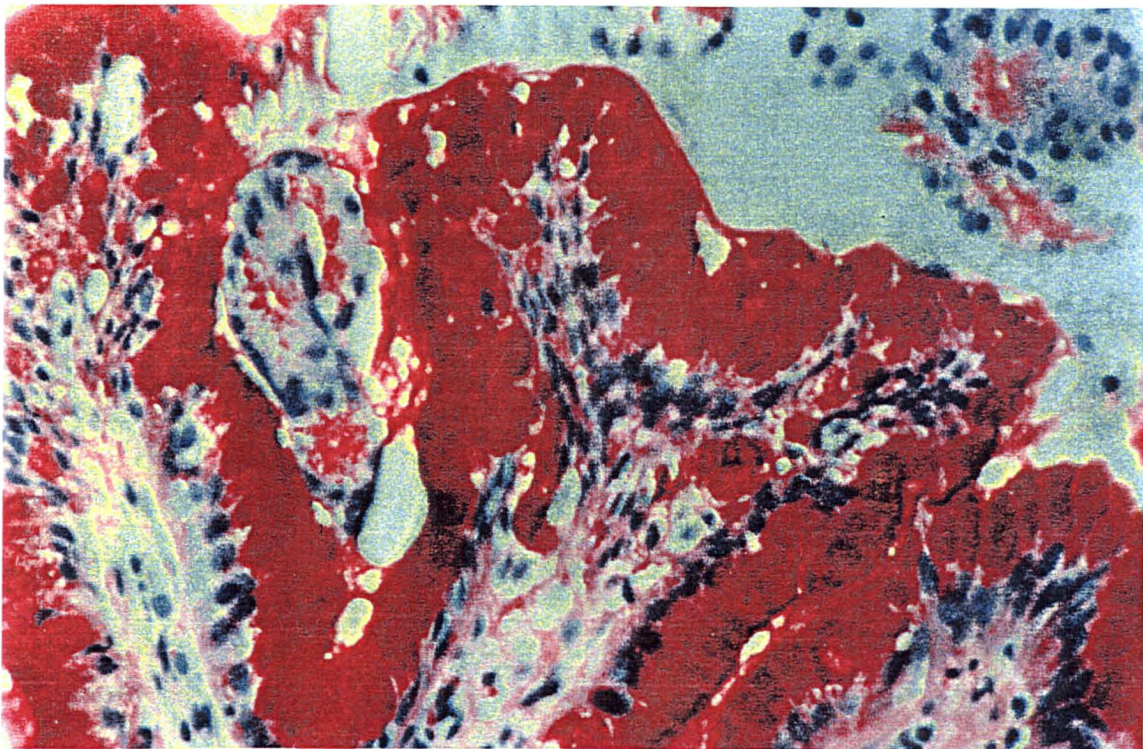


FIGURA 6. PADRÃO HISTOQUÍMICO DE MUCOSA GÁSTRICA NORMAL CORADA PELO MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF (P.A.S.) (FOTOMICROGRAFIA EM 450X). OBSERVAR A DISTRIBUIÇÃO, EM TODO O CORPO CELULAR, DE MATERIAL P.A.S. POSITIVO.

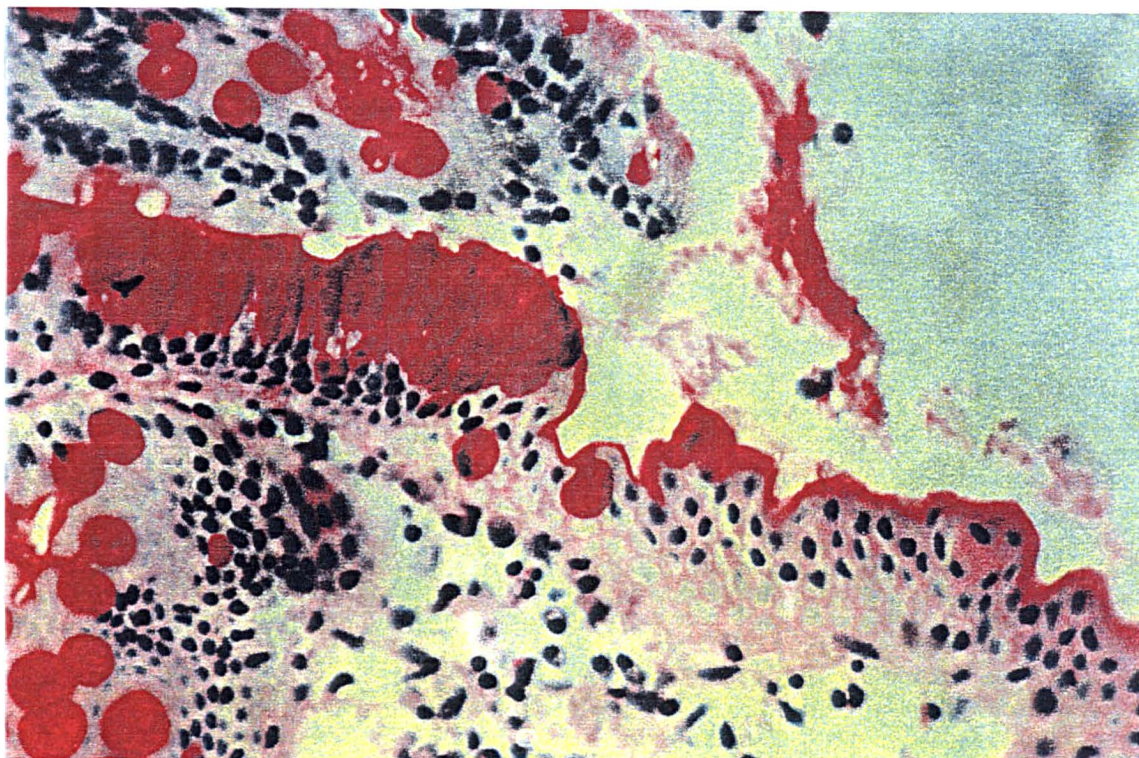


FIGURA 7. CORTE DE DUODENO CORADO PELO MÉTODO DO ÁCIDO PERIÓDICO DE SCHIFF (FOTOMICROGRAFIA EM 450X). OBSERVAR O CONTRASTE DO PERFIL HISTOQUÍMICO AO CENTRO, CARACTERIZANDO A METAPLASIA GÁSTRICA DUODENAL.

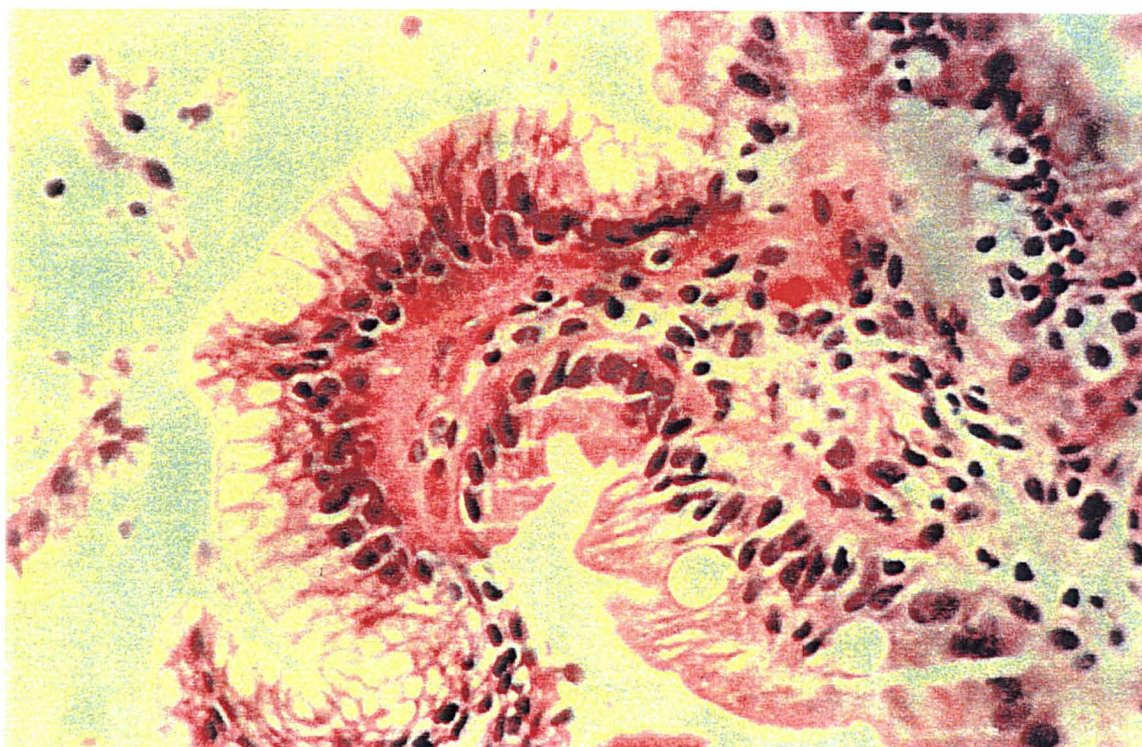


FIGURA 8. CORTE DE DUODENO CORADO PELO MÉTODO DA HEMATOXILINA E EOSINA (FOTOMICROGRAFIA EM 450X), ONDE SE PODEM OBSERVAR, NA PARTE INFERIOR DIREITA, ENTERÓCITOS E CÉLULAS MUCÍPARAS CALICIFORMES E, NA METADE ESQUERDA, ÁREA DE METAPLASIA GÁSTRICA SUPERFICIAL

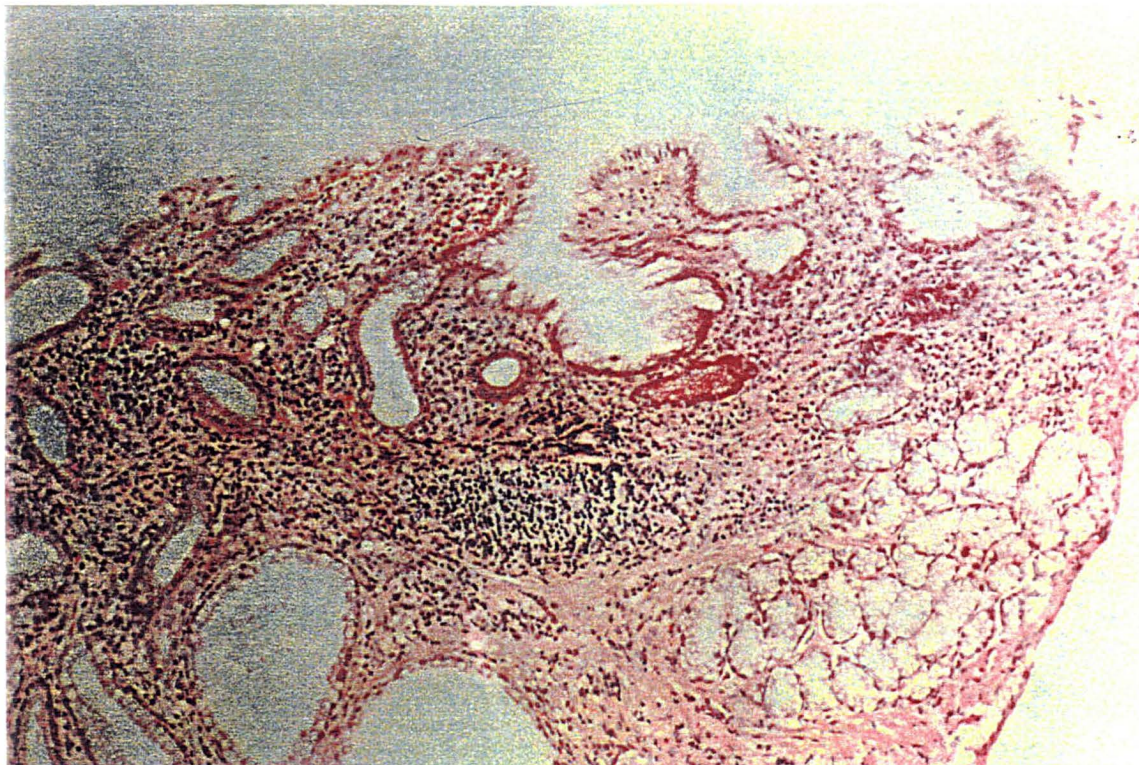


FIGURA 9. CORTE DE ANTRO GÁSTRICO CORADO PELO MÉTODO DA HEMATOXILINA E EOSINA (FOTOMICROGRAFIA EM 100X), EVIDENCIANDO-SE INTENSO EXSUDATO INFLAMATÓRIO, COM FOLÍCULO LINFÓIDE NO CENTRO, CARACTERÍSTICO DE INFECÇÃO CRÔNICA PELO *HELICOBACTER PYLORI*.

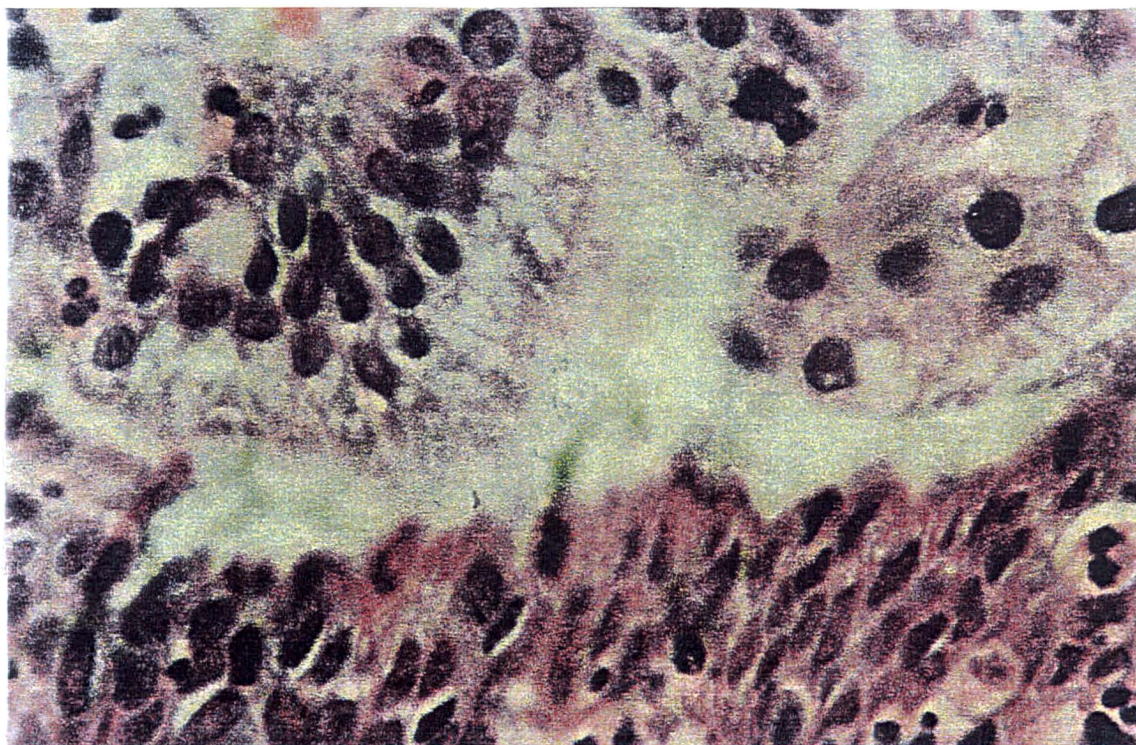


FIGURA 10. FOTOMICROGRAFIA (1000X — LENTE DE IMERSÃO) DESTACANDO MINÚSCULOS MICROORGANISMOS COMPATÍVEIS COM *HELICOBACTER PYLORI* (SETAS). OBSERVAR A PRESENÇA DE NEUTRÓFILOS, INTRA-EPITELIAIS, CARACTERÍSTICOS DE INFLAMAÇÃO AGUDA E/OU ATIVA.

6 DISCUSSÃO

A doença péptica ulcerosa duodenal é uma condição multifatorial, em cuja patogênese a infecção pelo *Hp* tem papel predominante, a tal ponto que a erradicação da bactéria permite longa remissão da doença (COGHLAN et al., 1987; MARSHALL et al., 1988; BORODY et al., 1989; BLUM et al., 1990; COELHO et al., 1992; FORBES et al., 1994; TYTGAT, 1994).

A infecção pelo *Hp* leva à inflamação da mucosa gástrica, determinando aí o desenvolvimento de gastrite crônica, com graus variados de inflamação e destruição epitelial focal em diferentes locais, sendo o antro, normalmente, a área mais comprometida (WARREN e MARSHALL, 1983).

A intensidade da inflamação da mucosa gástrica, ou seja, o número de leucócitos polimorfonucleares nela infiltrados, vai depender diretamente da densidade da colonização bacteriana (STEER, 1984; STOLTE e EIDT, 1996).

A gastrite induzida pelo *Hp* é forte fator de risco para o desenvolvimento de UPD.

Estudos de acompanhamento de pacientes com gastrite crônica mostram maior incidência de úlcera no grupo que tinha previamente GCA e infecção pelo *Hp* do que naqueles sem GCA (SIPPONEM et al., 1990), sendo o risco de desenvolvimento de úlcera 15 vezes maior nos infectados pelo *Hp* (MALFERTHEINER, *apud* BLUM, 1996).

Concordando com os dados da literatura, uma forte associação entre GCA e UPD foi observada nesta pesquisa, onde se verificou a presença de GCA em 98% dos pacientes com úlcera e em 73% dos pacientes sem ($p=0,0001$).

A ausência de GCA associada ao *Hp* foi determinante para o não desenvolvimento de UPD. Em um único paciente com úlcera não havia GCA e *Hp*, mas sim atrofia gástrica com metaplasia intestinal no antro. Como já foi

demonstrado, o *Hp* não coloniza áreas de metaplasia intestinal, pois apresenta especificidade para células tipo gástricas. Nesse paciente possivelmente a atrofia antral foi secundária à infecção crônica pelo *Hp* e, com a substituição das células gástricas por intestinais, as bactérias migraram para outras regiões com células gástricas viáveis.

O desenvolvimento de UPD é extremamente raro em pacientes sem infecção pelo *Hp* ou naqueles que não utilizam antiinflamatórios não hormonais. A incidência da UPD idiopática — portanto não associada ao *Hp* — é estimada em 0,3% (BORODY et al., 1991).

Como em outros países em desenvolvimento, esta pesquisa mostrou índice de infecção relativamente alto (73%), no grupo de pacientes dispépticos mas sem úlcera, confirmando que não basta ter somente a infecção no antro para desenvolver UPD. Entretanto o acompanhamento dos pacientes infectados, sobretudo daqueles com MGS e DCA, poderá ainda evidenciar o aparecimento da úlcera em alguns deles.

A existência de cepas de *Hp* ulcerogênicas, além da própria resposta imunológica e inflamatória específica de cada indivíduo, sem dúvida deve contribuir para a heterogeneidade de apresentação clínica, mas neste estudo a infecção pelo *Hp* em áreas de MGS duodenal foi fator determinante e mais importante para o desenvolvimento de UPD.

A literatura tem demonstrado que a MGS no duodeno parece ser a ligação entre a gastrite pelo *Hp* e a UPD, sendo a infecção pelo *Hp* na mucosa gástrica e a MGS no duodeno pré-requisitos para o desenvolvimento de duodenite (WYATT e RATHBONE, 1989).

No início dos estudos sobre o *Hp*, havia incongruência na concepção de como essa bactéria que infecta especificamente a mucosa gástrica poderia ser a causa de úlcera no duodeno. A chave dessa questão é a presença de células gástricas metaplásicas no duodeno. O *Hp* que infecciona o antro pode deslocar-se para essas

áreas de células tipo gástricas mucossecretoras no duodeno, gerando aí uma “gastrite” focal (WYATT et al., 1987).

A seqüência patogênica provável para o desenvolvimento de UPD em pacientes infectados pelo *Hp* é resumida na figura 11.

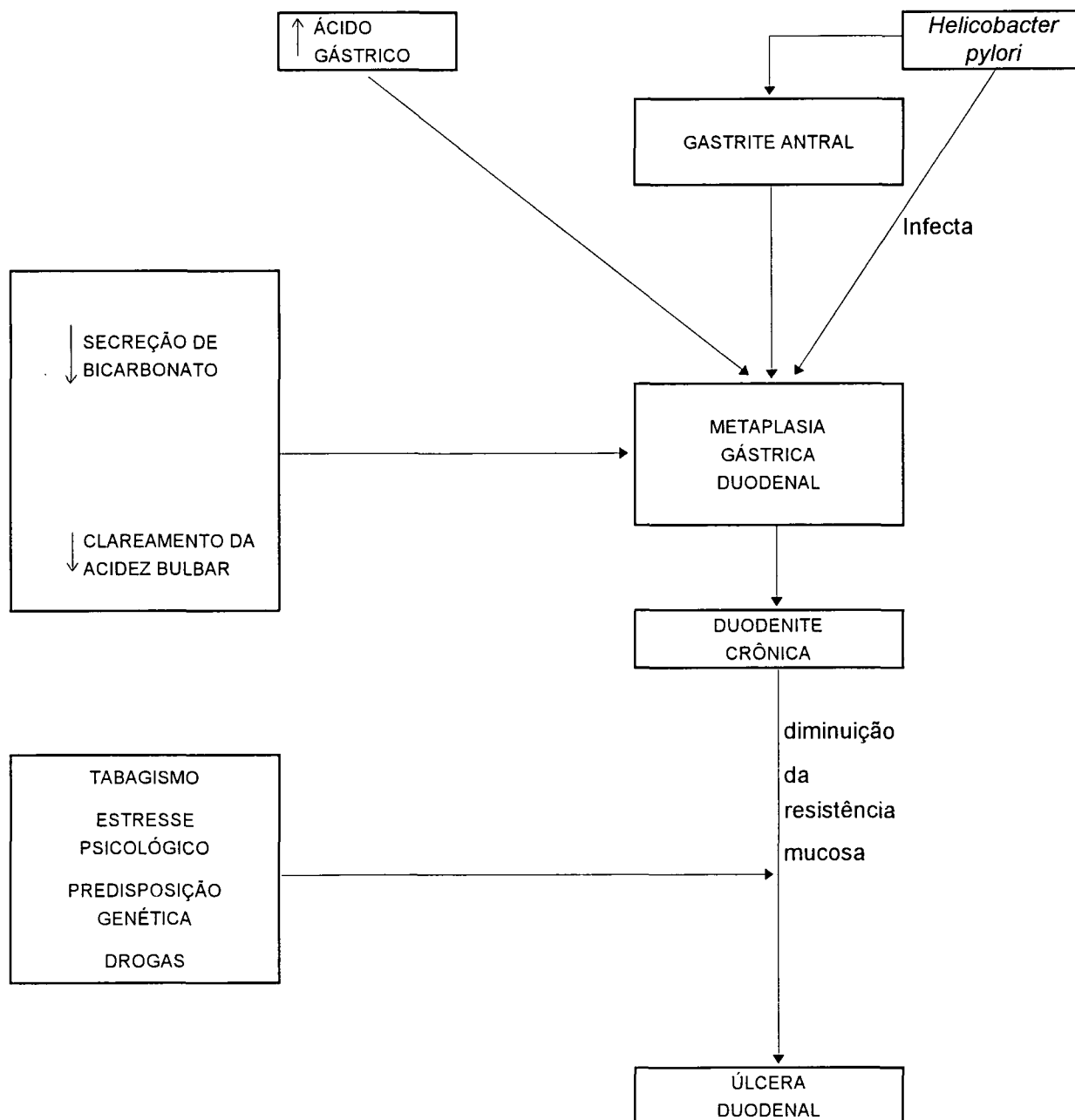


FIGURA 11. SEQÜÊNCIA PATOGENICA PARA O DESENVOLVIMENTO DA ÚLCERA DUODENAL (MALFERTHEINER E BODE, 1993)

As áreas focais de mucosa gástrica no duodeno são locais propícios para a colonização pelo Hp. O mesmo processo que ocorre no antro gástrico, ou seja, a inflamação crônica ativa, vai ocorrer nessas áreas no duodeno, culminando com a quebra da defesa da mucosa e com o desenvolvimento de úlcera.

Poder-se-ia questionar, então, por que motivo todos os pacientes não apresentam também úlcera gástrica no antro concomitantemente com UPD, já que a bactéria causa ao mesmo tempo GCA e altera a defesa da mucosa gástrica. Essa questão não foi ainda esclarecida, mas é possível que a ulceração ocorra mais freqüentemente no duodeno porque as áreas de transição do epitélio duodenal e das células metaplásicas são mais frágeis ou porque essas células têm menor capacidade de defesa que as células normais no antro.

Estudos ultra-estruturais dessas células metaplásicas falam contra a segunda possibilidade, pois elas mostram características idênticas às encontradas nas células antrais, com produção similar de muco (PATRICK et al., 1974; MALFERTHEINER et al., 1989). O desenvolvimento de úlcera gástrica em pacientes infectados pelo Hp parece estar mais associado à pangastrite que à gastrite antral isolada.

CARRICK et al. (1989) estudaram o risco relativo para o desenvolvimento de UPD associado a alguns fatores e calcularam-no em 6,2 na presença de MGS e de 7,7 na presença de gastrite pelo Hp. Já a infecção do duodeno por Hp determinou o maior risco relativo, igual a 51.

No presente estudo, a prevalência da MGS na primeira porção duodenal foi significativamente maior no grupo com UPD (75% contra 23%, $p=0,0000$), concordando com os dados da literatura (tabela 15); em 89% desses casos havia sinais de DCA com infiltrado de polimorfonucleares, e em 82% foi verificada a presença de Hp. Já no grupo sem úlcera, 28% dos casos com MGS apresentavam sinais de DCA e infecção duodenal pelo Hp, diferença essa estatisticamente significativa, o que sugere haver forte associação entre a presença de Hp no duodeno e DCA com desenvolvimento de UPD.

TABELA 15. PREVALÊNCIA DE METAPLASIA GÁSTRICA EM VÁRIOS ESTUDOS

AUTOR	ASSINTOMÁTICOS (%)	DISPEPSIA NÃO ÚLCEROSA (%)	ÚLCERA DUODENAL (%)
JAMES, 1964	—	—	90
PATRICK et al., 1974	—	—	75
KREUNING et al., 1978	64	—	—
GREENLAW et al., 1980	—	30	60
SHOUSA et al., 1984	—	—	39
WYATT et al., 1987	—	28	65
FITZGIBBONS et al., 1988	22	—	—
CARRICK et al., 1989	—	32	92
TUCCI et al., 1990	30	—	40-90
OFFERHAUS et al., 1990	—	—	88
NOACH et al., 1993	—	70	90
SATOH et al., 1993	—	11	75
ALMADA DE SOUZA, 1997	—	23	75

Nesta pesquisa, a DCA foi encontrada numa incidência muito elevada na primeira porção duodenal (67%) no grupo com UPD, diferente da observada no grupo sem úlcera (6,6%, $p=0,0000$), e estava praticamente sempre acompanhada pelo achado de bactérias no duodeno.

Na verdade, em todos os casos em que o *Hp* foi detectado no duodeno, havia inflamação crônica ativa concomitante, podendo-se concluir que, do mesmo modo que a gastrite crônica ativa é causada pelo *Hp*, a DCA também possa ser induzida pela presença da bactéria.

A bactéria, através de vários mecanismos, parece atrair neutrófilos. A urease e proteínas de baixo peso molecular que a bactéria produz parecem ter ação quimiotóxica sobre os neutrófilos, que uma vez ativados poderiam liberar agentes oxidantes que causam dano tissular (BODE et al., 1988; RATHBONE et al., 1989; GIONCHETTI et al., 1994). Além disso, a presença da bactéria provoca aumento

na produção de citocinas pró-inflamatórias por monócitos, determinando maior resposta inflamatória (DAVIES e RAMPTON, 1994; GIONCHETTI et al., 1994).

Tal qual ocorreu nos estudos publicados por MALFERTHEINER et al. (1989), WYATT et al. (1990) e SATOH (1993), também nesta pesquisa o *Hp* no duodeno só foi encontrado em áreas de MGS, sendo muito mais freqüente ($p=0,003$) nas áreas de MGS no grupo com úlcera, como se pode observar nas figuras 1 e 2 (p. 34).

Por outro lado, a MGS no duodeno pode ser considerada como resposta não específica da mucosa duodenal à agressão, como adaptação fisiológica. Embora freqüentemente associada à presença de duodenite, é também encontrada sem alterações inflamatórias em duodeno considerado normal e em indivíduos assintomáticos (KREUNING et al., 1978; SHOUSHA et al., 1983).

Se se imaginar que a secreção cloridropéptica e sua descarga no duodeno são estímulos para o desenvolvimento local de MGS, pode-se inferir que até um nível suportável de acidez no duodeno não haverá metaplasia. Acima desse limite observar-se-á o seu desenvolvimento, que chegará a extremos, como na síndrome de Zollinger-Ellison, em que acidez acentuada promove o aparecimento de extensas áreas de MGS, que não serão suficientes para proteger a mucosa dos altos níveis de acidez, com quebra da barreira mucosa e desenvolvimento de úlcera. No restante do grupo de indivíduos que terão desenvolvido metaplasia sem síndrome de Zollinger-Ellison haverá o risco de UPD se tão-somente houver infecção duodenal pelo *Hp*. Abaixo do nível suportável de acidez duodenal, ou seja, sem MGS, não haverá desenvolvimento de UPD na sua quase totalidade, por não haver suscetibilidade à infecção duodenal pelo *Hp*. Essa resistência é devida à incapacidade da bactéria de infectar duodeno sem MGS. Os raros casos de UPD não associados a infecção duodenal pelo *Hp* estarão ligados a causas mais raras e ao uso de antiinflamatórios.

Como existe maior neutralização ácida pela ação do suco pancreático e da secreção de bicarbonato das células duodenais nas porções mais distais do duodeno, é de esperar menor necessidade adaptativa da mucosa na segunda porção duodenal e,

portanto, menor prevalência de MGS, o que justificaria o raríssimo achado de úlcera nessa região.

A literatura fornece pouca informação a respeito dessa prevalência. WYATT et al. (1990) encontraram casos de MGS na segunda porção duodenal somente em 2 (5,2%) de 38 pacientes dispépticos, e ambos apresentavam MGS também na primeira porção.

A MGS tem uma distribuição focal, muitas vezes limitada a pequenos grupos de células. Para limitar erro de amostragem, realizaram-se neste estudo múltiplas biópsias em sítios definidos no duodeno.

Não se encontrou MGS na segunda porção duodenal no grupo sem úlcera, e a pequena porcentagem (5,7%) verificada no grupo com úlcera foi significativamente menor do que a existente na primeira porção duodenal (75%), correlacionando diretamente o não desenvolvimento de UPD com a não existência de MGS (figura 3, p. 35).

Em 2 dos 3 pacientes com UPD que apresentavam MGS na segunda porção, a metaplasia foi detectada também na primeira e, ainda, foi evidente em todos os quadrantes do bulbo. É possível que em situações excepcionais a agressão seja maior e resulte em maiores áreas de transformação metaplásica adaptativa, inclusive na segunda porção duodenal. Estudos em pacientes portadores da síndrome de Zollinger-Ellinson evidenciaram áreas extensas de MGS distalmente ao bulbo duodenal (PARRISH e RAWLINS, 1965).

Embora nem todos os pacientes com UPD sejam hipersecretores, a hiposecreção gástrica nunca foi associada à úlcera. Autores demonstraram que a hipersecreção ácida gástrica é fator de risco para o futuro desenvolvimento da doença, risco esse que aumenta progressivamente com o aumento dos níveis de secreção ácida basal e máxima (LEOCI et al., 1995).

A presença de infecção pelo *Hp* em áreas de MGS duodenal parece estimular ainda mais o desenvolvimento da metaplasia (WYATT, 1990). Além disso, a infecção antral pelo *Hp* bloqueia os mecanismos fisiológicos normais de

inibição sobre as células “G” e células parietais, resultando num aumento da liberação de gastrina e na falha da inibição da secreção ácida, que determinará um aumento na descarga ácida no duodeno (OLBE et al., 1996).

Neste estudo, dos 3 pacientes que apresentavam MGS na segunda porção duodenal, 2 tinham DCA e em 1 foi possível identificar a bactéria, fatores que podem também ter contribuído para a maior extensão da MGS.

SHOUSHA et al. (1984) também haviam relatado que a extensão da metaplasia estava diretamente relacionada à severidade da inflamação duodenal.

O fato de alguns pacientes portadores de MGS infectada pelo *Hp* terem ficado isentos de UPD possivelmente estaria relacionado não só a cepas de *Hp* menos agressivas, como também ao tempo de evolução da infecção e à própria resposta imunológica do hospedeiro. Isso explicaria a existência de infecção pelo *Hp* em pacientes com úlcera gástrica e/ou dispepsia não ulcerosa e mesmo em indivíduos assintomáticos (MEGRAUD et al., 1989).

Quando se analisa a figura 4 (p. 35), fica evidente a alta prevalência de infecção pelo *Hp* tanto no antro gástrico como no duodeno nos pacientes com UPD, mas o fato mais notável é a significativa diferença ($p=0,0000$) na prevalência da infecção no bulbo duodenal, muito maior que a observada no antro, o que reforça a tese de que o requisito indispensável para o desenvolvimento de UPD é a infecção pelo *Hp* no duodeno em áreas de MGS.

A erradicação do *Hp* leva à reversão da GCA; o infiltrado de polimorfonucleares no antro desaparece, com a diminuição de linfócitos e plasmócitos, e a superfície epitelial e a produção de muco retornam ao normal (VALLE et al., 1991; TYTGAT, 1994).

O mesmo processo deverá ocorrer, após a erradicação da bactéria no duodeno inflamado e infectado, com normalização da integridade da barreira mucosa que impedirá a formação de nova ulceração.

A grande implicação na associação da infecção pelo *Hp* com o desenvolvimento de UPD está na conduta terapêutica a ser usada. O conceito de

SCHWARTZ, “sem ácido, sem úlcera” é ainda válido, mas deve ser associado a novo conceito “sem *Hp*, sem úlcera” (MEGRAUD e LAMOULIATTE, 1992; GRAHAM, 1995) e a outro, ainda mais importante, “sem *Hp* no duodeno, sem úlcera no duodeno”, implicando que o tratamento da infecção pela bactéria é fundamental para a cura da UPD.

Reforçando ainda mais essa afirmação, GOODWIN (1988) faz analogia entre a fisiopatologia da UPD e um “telhado de vidro”, em que o “telhado” (mucosa duodenal) sofreria a ação da “chuva” (secreção ácida) desde que estivesse “quebrado” (infectado pelo *Hp*). Logo, o tratamento mais racional seria direcionado para a cura da infecção pelo *Hp*, com restabelecimento da integridade da barreira mucosa (reparação do telhado).

Tudo indica que a UPD é uma doença predominantemente infecciosa. A infecção pelo *Hp*, que poderia chamar-se de “helicobacteriose”, é uma patologia de variado espectro de manifestações clínicas determinadas pela predisposição genética do hospedeiro, pela maior ou menor virulência de suas cepas e pelo tempo de aquisição da doença, sendo a UPD uma dessas manifestações clínicas.

O tratamento indiscriminado da infecção vai gerar, sem dúvida, iatrogenias e resistência bacteriana, daí por que é necessária adequada seleção dos pacientes que precisam combater a infecção: por exemplo, pacientes infectados com UPD confirmada.

No futuro, a identificação de cepas bacterianas citotóxicas que induzem inflamação e determinam a DCA e o reconhecimento de fatores genéticos predisponentes é que indicarão qual paciente precisa de tratamento. Enquanto isso não acontece, talvez a abordagem imediata mais racional e de menor custo seja o incentivo da melhoria das condições higieno-dietéticas, principalmente das populações mais pobres; e, possivelmente, com o desenvolvimento de vacinas, o cuidado seguinte será voltado para a profilaxia da infecção.

7 CONCLUSÕES

1. A prevalência da gastrite crônica ativa no antro causada pelo *H. pylori*, embora significativamente maior no grupo com úlcera duodenal, é alta no grupo com dispepsia sem úlcera, confirmando que outros fatores devem atuar na patogenia da doença ulcerosa duodenal.

2. Na primeira porção duodenal a prevalência de metaplasia gástrica superficial é significativamente alta no grupo com úlcera duodenal (75%) comparada à encontrada no grupo de dispépticos sem úlcera (23%).

3. A maioria dos casos de metaplasia gástrica superficial na primeira porção duodenal no grupo com úlcera duodenal (82%) estão associados à infecção duodenal pelo *H. pylori*, contra 28% dos casos no grupo de dispépticos sem úlcera.

4. Na segunda porção duodenal a metaplasia gástrica superficial e a infecção pelo *H. pylori* têm prevalência muito baixa tanto no grupo com úlcera duodenal como no grupo de dispépticos sem úlcera.

5. A duodenite crônica ativa está presente na infecção duodenal pelo *H. pylori*, do mesmo modo como a gastrite crônica ativa na infecção gástrica pela bactéria.

6. Esses fatos confirmam a hipótese de que o requisito indispensável para o desenvolvimento de úlcera péptica duodenal é a infecção pelo *H. pylori* em áreas de metaplasia gástrica duodenal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AXON, A.T.R. The role of omeprazole and antibiotic combinations in the eradication of *Helicobacter pylori* : an update. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 31-37, 1994.
- BARTHEL, J.S.; EVERETT, E.D. Diagnosis of *Campylobacter pylori* infections. The "Gold Standard" and the alternatives. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 12, suppl. 1, p. S107-S114, 1990.
- BIZZOZERO, G. Ueber die schlauchförmigen drüsen des magendarmkanals und die beziehungen ihres epithels zu dem oberflächenepithels der schleimhaut. **Archiv. f. mikr. Anat.**, v. 42, p. 82-152, 1893.
- BLASER, M.J. Epidemiology and pathophysiology of *Campylobacter pylori* infections. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 12, suppl. 1, p. S99 -S106, 1990.
- _____. *Helicobacter pylori* phenotypes associated with peptic ulceration. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 1-5, 1994.
- _____. Intrastain differences in *Helicobacter pylori* : a key question in mucosal damage? **Ann. Med.**, Oxford, v. 27, p. 559-563, 1995.
- BLUM, A.L. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 24-27, 1996.
- BLUM, A.L.; ARMSTRONG, D.; DAMMANN, H.; FISCHER, M.; GREINER, L.; HAASE, W.; HOGEBOM-VERDEGAL, A.; LISZKAY, M.; STOLTE, M.; SULSER, H.; SIMON, B. The effect of *Helicobacter pylori* on the healing and relapse of duodenal ulcer. **Gastroenterol.**, Philadelphia, v. 98, n. 5, part. 2, p. A22, 1990.
- BODE, G.; MALFERTHEINER, P.; DITSCHUNEIT, H. Pathogenetic implications of ultrastructural findings in *Campylobacter pylori* related gastroduodenal disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, suppl. 142, p. 25-39, 1988.
- _____. Coccoid forms of *Helicobacter pylori* are viable. **Ital. J. Gastroenterol.**, Roma, v. 23, suppl. 2, p. 35-36, 1991.

- BORODY, T.J.; COLE, P.; NOONAN, S.; MORGAN, A.; LENNE, J.; HYLAND, L.; BRANDL, S.; BORODY, E.G.; GEORGE, L.L. Recurrence of duodenal ulcer and *Campylobacter pylori* infection after eradication. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 151, p. 431-435, 1989.
- BORODY, T.J.; COLE, P.; NOONAN, S.; MORGAN, A.; OSSIP, G.; MAYSEY, J.; BRANDL, S.; BORODY, E.G.; GEORGE, L.L.. Long-term *Campylobacter pylori* recurrence posteradication. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 94, p. A43, 1988.
- BORODY, T.J.; GEORGE, L.L.; BRANDL, S.; ANDREWS, P.; OSTAPOWICZ, N.; HYLAND, L.; DEVINE, M. *Helicobacter pylori* : negative duodenal ulcer. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 86, n. 9, p. 1154-1157, 1991.
- BRIDEN, S.; FLEMSTROM, G.; KIVILAAKSO, E. Cysteamine and propionitrile inhibit the rise of duodenal mucosal alkaline secretion in response to luminal acid in rats. **Gastroenterology**, Philadelphia, p. 295-302, 1985.
- BUCK, G.E.; SMITH, J.S. Medium supplementation for growth of *Campylobacter pyloridis*. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 25, p. 597-599, 1987.
- CARRICK, J.; LEE, A.; HAZELL, S.L.; RALSTON, M.; DASKALOPOULOS, G. *Campylobacter pylori*, duodenal ulcer, and gastric metaplasia : possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. **GUT**, London, v. 30, p. 790-797, 1989.
- CASELLI, M.; FIGURA, N.; TREVISANI, L.; PAZZI, P.; GUGLIELMETTI, P.; BOVOLENTA, M.R.; STABELLINI, G. Patterns of physical modes of contact between *Campylobacter pylori* and gastric epithelium : implication about the bacterial pathogenicity. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 84, p. 511-513, 1989.
- CATRENICH, C.E.; MAKIN, K.M. Characterization of the morphologic conversion of *Helicobacter pylori* from bacillary to coccoid forms. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 26, suppl. 181, p. 58-64, 1991.
- CAVE, D.R.; KING, W.W.; HOFFMAN, J.S. Production of two chemically distinct acid-inhibitory factors by *Helicobacter pylori*. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 5, suppl. 1, p. S23-S27, 1993.
- CELLO, J.P. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. **AJR**, Reston VA, v. 164, p. 283-286, 1995.
- CHANDRAKUMARAN, K.; VAIRA, D.; HOBBSLEY, M. Duodenal ulcer, *Helicobacter pylori*, and gastric secretion. **GUT**, London, v. 35, p. 1033-1036, 1994.

- CHITTAJALLU, R.S.; DORRIAN, C.A.; NEITHERCUT, W.E.; DAHILL, S.; McCOLL, K.E.L. Is *Helicobacter pylori* associated hypergastrinaemia due to the bacterium's urease activity or the antral gastritis? **GUT**, London, v. 32, n. 1286-1290, 1991.
- CHITTAJALLU, R.S.; NEITHERCUT, W.D.; MacDONALD, A.M.I., McCOLL, K.E.L. Effect of increasing *Helicobacter pylori* ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentrations. **GUT**, London, v. 32, p. 21-24, 1990.
- COELHO, L.G.V.; PASSOS, M.C.F.; CHAUSSON, Y.; COSTA, E.L.; MAIA, A.F.; BRANDÃO, M.J.C.C.; RODRIGUES, D.C.; CASTRO, L.P. Duodenal ulcer and eradication of *Helicobacter pylori* in a developing country : an 18-month follow-up study. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 27, p. 363-366, 1992.
- COGHLAN, J.G.; GILLIGAN, D.; HUMPHRIES, H.; DOOLEY, C.; SWEENEY, E.; KEANE, C.; O'MORAIN, C. *Campylobacter pylori* and recurrence of duodenal ulcers : a 12-month follow-up study. **Lancet**, London, v. 2, p. 1109-1111, 1987.
- COLLEN, M.J.; STRONG, R.M. *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients with idiopathic gastric acid hypersecretion. **Dig. Dis. Sci.**, New York, NY, v. 38, n. 1, p. 132-136, 1993.
- COVER, T.L.; BLASER, M.J. Purification and characterization of the vacuolating toxin from *Helicobacter pylori*. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 267, p. 10570-10575, 1992.
- COVER, T.L.; DOOLEY, C.P.; BLASER, M.J. Characterization and human serologic response to protein in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with vacuolizing cytotoxin activity. **Infect Immun.**, Washington, v. 58, p. 603-610, 1990.
- COVER, T.L.; TUMMURU, M.K.R.; CAO, P.; THOMPSON, S.F.; BLASER, M.J. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. **J. Biol. Chem.**, Baltimore, v. 269, p. 10566-10573, 1994.
- CRABTREE, J.E.; PEICHL, P.; WYATT, J.I.; STACHL, U.; LINDLEY, I.J. Gastric interleukin-8 and IgA iH-8 autoantibodies in *Helicobacter pylori* infection. **Scand. J. Immunol.**, Oslo, v. 37, n. 1, p. 65-70, 1993.
- CRABTREE, J.E.; TAYLOR, J.D.; WYATT, J.L.; HEATLEY, R.V.; SHALLCROSS, T.M.; TOMPKINS, D.S.; RATHBONE, B.J. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kda protein, peptin ulceration and gastric pathology. **Lancet**, London, v. 338, p. 332-335, 1991.

- DAVIES, G.R.; RAMPTON, D.S. *Helicobacter pylori*, free radicals and gastroduodenal disease. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 6, n. 1, p. 1-10, 1994.
- DECOTHI, G.A.; NEWBOLD, K.M.; O'CONNOR, H.J. *Campylobacter* — like organisms and heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticula. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 42, p. 132-134, 1989.
- DEKIGAI, H.; MURAKAMI, M.; SAITA, H.; TERAMURA, S.; FUJI, R.; KUSAKA, S.; ASAGOE, K.; TAKAHASHI, Y.; KITA, T. Effect of monochloramine on neutrophil - mediated gastric vascular damage in cultured endothelial cells. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 5, suppl. 1, S41-S44, 1993.
- DOENGES, J.L. Spirochetes in gastric glands of *Macacus rhesus* and humans without definite history of related disease. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, Cambridge, v. 38, p. 536-538, 1938.
- DOOLEY, C.P.; FITZGIBBONS, P.; COHEN, H.; APPLEMAN, M.D.; PEREZ-PEREZ, G.; BLASER, M.J. Prevalence and distribution of *Campylobacter pylori* in an asymptomatic population. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 94, p. A102, 1988.
- DUBOIS, A.; BERG, D.E.; INCECIK, E.T.; FIALA, N.; HEMAN-ACKAH, L.M.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M.J. Transient and persistent experimental infection of nonhuman primates with *Helicobacter pylori* : implications for human disease. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, p. 2885-2891, 1996.
- EATON, K.A.; BROOKS, C.L.; MORGAN, D.R.; KRAKOWKA, S. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. **Infect Immun.**, Washington, v. 59, p. 2470-2475, 1991.
- ERNST, P.B.; JIN, Y.; REYES, V.E.; CROWE, S.E. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 22-28, 1994.
- FICH, A.; TALLEY, N.J.; SHORTER, R.G.; PHILLIPS, S.F. Zollinger - Ellison Syndrome relation to *Helicobacter pylori* - associated chronic gastritis an gastric acid secretion. **Dig. Dis. Sci**, New York, NY, v. 36, n. 1, p. 10-14, 1991.
- FIGURA, N. Culture of *Helicobacter pylori* in broth, determination of vacuolising activity of bacterial broth cultures and neutralisation of the vacuolising activity. In: LEE, A.; MEGRAUD, F. (Eds.) *Helicobacter pylori* : techniques for clinical diagnosis & basic research. 2 ed. London : W.B. Saunders, 1996. p. 224-234.

- FIGURA, N.; GUGLIELMETTI, P.; ROSSOLINI, A.; BARBERI, A.; CUSI, G.; MUSMANNO, R.A.; RUSSI, M.; QUARANTE, S. Cytotoxin production by *Campylobacter pylori* strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 27, p. 225-226, 1989.
- FIOCCA, R.; LUNETTI, O.; VILLANI, L.; CHIARAVALLI, A.M.; CAPELLA, C.; SOLCIA, E. Epithelial cytotoxicity, immune responses, and inflammatory components of *Helicobacter pylori* gastritis. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 24, suppl. 205, p. 11-21, 1994.
- FITZGIBBONS, P.L.; DOLLEY, C.D.; COHEN, H. Prevalence of gastric metaplasia, inflammation and *Campylobacter pylori* in the duodenum of members of a normal population. **Am. J. Clin. Pathol.**, Philadelphia, v. 90, p. 711-714, 1988.
- FLOREY, H.M.; JENNINGS, M.A.; JENNINGS, D.A.; O'CONNOR, R.C. The reactions of the intestine of the pig to gastric juice. **J. Bacteriol.**, Washington, v. 49, p. 105-123, 1939.
- FORBES, G.M.; GLASER, M.E.; CULLEN, D.J.E.; WARREN, J.R.; CHRISTIANSEN, K.J.; MARSHALL, B.J.; COLLINS, B.J. Duodenal ulcer treated with *Helicobacter pylori* eradication : seven-year follow-up. **Lancet**, London, v. 343, p. 258-260, 1994.
- FREEDBERG, A.S.; BARRON, L.E. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. **Am. J. Dig. Dis.**, v. 7, p. 443-445, 1940.
- GARNER, J.A.; COVER, T.L. Binding and internalization of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin by epithelial cells. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, p. 4197-4203, 1996.
- GEAR, E. V.; DOBBINS, W.O. The histologic spectrum of proximal duodenal biopsy in adult males. **Am. J. Med. Sci.**, Philadelphia, v. 257, p. 90-99, 1969.
- GEIS, G.; LEYING, H.; SUERBAUM, S.; OPFERKUCH, W. Unusual fatty acid substitution in lipids and lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori*. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 28, p. 930-932, 1990.
- GEORGE, L.L.; BORODY, T.J.; ANDREWS, P.; DEVINE, M.; MOORE-JONES, D.; WALTON, M.; BRANDL, S. Cure of duodenal ulcer after eradication of *Helicobacter pylori*. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 153, p. 145-149, 1990.
- GIBSON, G.R.; CUMMINGS, J.H.; KELLY, S.M. Isolation of *Helicobacter pylori* from patients in the UK : implications for treatment. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 106, n. 4. suppl. 2, p. 81, 1994.

- GIONCHETTI, P.; VAIRA, D.; CAMPIERI, M.; HOLTON, J.; MENEGATTI, M.; BELLUZZI, A.; BERTINELLI, E.; FERRETTI, M.; BRIGNOLA, C.; MIGLIOLI, M.; BARBARA, L. Enhanced mucosal interleukin-6 and -8 in *Helicobacter pylori* : positive dyspeptic patients. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, v. 89, n. 6, p. 883-887, 1994.
- GLUPCZYNSKI, Y. Culture of *Helicobacter pylori* from gastric biopsies and antimicrobial susceptibility testing. In: LEE, A; MEGRAUD, F (Eds.) *Helicobacter pylori* : techniques for clinical diagnosis & basic research. 2. ed. London : W.B. Saunders, 1996. p. 17-28.
- GOODWIN, C.S. Duodenal ulcer, *Campylobacter pylori*, and the "leaking roof" concept. **Lancet**, London, v. 224, n. 31, p. 1467-1469, 1988.
- GOODWIN, C.S.; ARMSTRONG, J.A.; CHILVERS, T.; PETERS, M.; COLLINS, M.D.; SLY, L.; McCONNELL, W.; HARPER, W.E.S. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov., respectively. **Int. J. Syst. Bacteriol.**, Washington, v. 39, p. 397-405, 1989.
- GOODWIN, C.S.; ARMSTRONG, J.A.; MARSHALL, B.J. *Campylobacter pyloridis*, gastritis and peptic ulceration. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 39, p. 356-365, 1986.
- GOODWIN, C.S.; BLINCOW, E.D.; WARREN, J.R.; WATERS, T.E.; SANDERSON, C.R.; EASTON, L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 38, p. 1127-1131, 1985.
- GOODWIN, C.S.; McCULLOCH, R.K.; ARMSTRONG, J.A.; WEE, S.H. Unusual cellular fatty acids and distinctive ultrastructure in a new spiral bacterium (*Campylobacter pyloridis*) from the human gastric mucosa. **J. Med. Microbiol.**, Edinburgh, v. 19, p. 257-267, 1985.
- GRAHAM, D.Y. We need to integrate new data concerning *Helicobacter pylori* into experimental ulcer research. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 40, n. 11, p. 2487-2489, 1995.
- GRAHAM, D.Y.; LEW, G.M.; KLEIN, P.D.; EVANS, D.G.; EVANS, D.J.; SAEED, Z.A.; MALATY, H.M. Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric duodenal ulcer : a randomized controlled study. **Ann. Int. Med.**, Philadelphia, v. 116, n. 9, p. 705-708, 1992.
- GRAHAM, D.Y.; MALATY, H.M.; GO, M. F. Are there susceptible hosts to *Helicobacter pylori* infection? **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, suppl. 205, p. 6-10, 1994.

- GRAHAM, J.R. *Helicobacter pylori* : human pathogen or simply an opportunist? **Lancet**, London, v. 345, p. 1095-1097, 1995.
- GREENLAW, R.; SHEAHAN, D.G.; DELUCA, V.; MILLER, D.; MYERSON, D.; MYERSON, P. Gastroduodenitis : a broader concept of peptic ulcer disease. **Dig. Dis. Sci.**, New York, NY, v. 25, n. 9, p. 660-672, 1980.
- GREGORY, M.A.; MOSHAL, M.G.; SPITAEELS, J.M. Changes in the morphology of villar epithelial cells adjacent to duodenal ulcers during the process of healing. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 17, p. 441-448, 1982.
- HARA, M.; HARASAWA, S.; TANI, N.; MIWA, T.; TSUTSUMI, Y. Gastric metaplasia in duodenal ulcer. Histochemical considerations of its pathophysiological significance. **Acta Pathol. Jpn.**, v. 38, n. 8, p. 1011-1018, 1988.
- HARRIS, A.W.; BARON, J.H. *Helicobacter pylori* and gastric metaplasia of the duodenum. **GUT**, London, v. 36, p. 193-197, 1995.
- HARRIS, P.R.; MOBLEY, H.L.T.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M.J.; SMITH, P.D. *Helicobacter pylori* urease is a potent stimulus of mononuclear phagocyte activation and inflammatory cytokine production. **Gastroenterology**, Philadelphia, PA, v. 11, p. 419-425, 1996.
- HAZELL, S.L.; LEE, A. *Campylobacter pyloridis*, urease, hydrogenion back diffusion, and gastric ulcers. **Lancet**, London, v. 2, p. 15-17, 1986.
- HOEDEMAEKER, P.J. Heterotopic gastric mucosa in the duodenum. **Digestion**, Basel, v. 3, n. 3, p. 165-173, 1970.
- HOLTON, J. The use of culture in the diagnosis of *H. pylori* infection. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 5, suppl. 2, p. S41-S43, 1993.
- HUDSON, N.; HAWTHORNE, A.B.; COLE, A.T.; JONES, P.D.E.; HAWKEY, C.J. Mechanisms of gastric and duodenal damage and protection. **Hepatol. Gastroenterol.**, Stuttgart, v. 39, suppl. 1, p. 31-36, 1992.
- HUI, W.; HO, J.; LAM, S. Pathogenetic role of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease multivariate analysis of factors affecting relapse. **Dig. Dis. Sci.**, New York, NY, v. 36, n. 4, p. 424-430, 1991.
- JAMES, A.H. Gastric epithelium in the duodenum. **GUT**, London, v. 5, p. 285-294, 1964.
- JOFFE, S.N.; LEE, F.D.; BLUMGAST, L.H. Duodenitis. **Clin. Gastroenterol.**, London, v. 7, p. 635-650, 1978.

- JOHNSTON, B.J.; REED, P.I.; ALI, M.H. *Campylobacter* like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies : relationship to inflammation. *GUT*, London, v. 27, p. 1132-1137, 1986.
- KAWANO, S.; TSUJII, M.; TSUJI, S.; TAKEI, Y.; MASUDA, E.; BING, P.H.; YAMAURA, T.; NAGANO, K.; FUSAMOTO, H.; KAMADA, T. Effects of ammonia on *Helicobacter pylori* - associated gastric disease. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, London, v. 5, suppl. 1, p. S29-S33, 1993.
- KHULUSI, S.; MENDALL, M.A.; PATEL, P.; LEVY, J.; BADVE, S.; NORTHFIELD, T.C. *Helicobacter pylori* infection density and gastric inflammation in duodenal ulcer and non-ulcer subjects. *GUT*, London, v. 37, p. 319-324, 1995.
- KHULUSI, S.; PATEL, P.; BADVE, S.; LLOYD, R.; MARRERO, J.; FINLAYSON, C. Pathogenesis of gastric metaplasia in duodenal ulcer disease. *GUT*, London, v. 36, suppl. 1, A51, 1995.
- KLEIN, P.D.; GRAHAM, D.Y.; GAILLOUR, A.; OPEKUN, A.R.; SMITH, E.O. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet*, London, v. 337, p. 1503-1506, 1991.
- KNIPP, U.; BIRKHOLZ, S.; KAUP, W.; OPFERKUCH, W. Partial characterization of a cell proliferation-inhibiting protein produced by *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.*, Washington, v. 64, n. 9, p. 3491-3496, 1996.
- KREUNING, J.; BOSMAN, F.T.; KUIPER, G.; WAL, A.M.V.D.; LINDEMAN, J. Gastric and duodenal mucosa in "healthy" individuals. An endoscopic and histopathological study of 50 volunteers. *J. Clin. Pathol.*, London, v. 31, p. 69-77, 1978.
- KURATA, J.H.; HAILE, B.M. Epidemiology of peptic ulcer disease *Clin. Gastroenterol.*, London, v. 13, p. 289-307, 1984.
- LAINE, L. *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, Philadelphia, PA, v. 22, n. 1, p. 117-121, 1993.
- LAMBERT, I.; CLYNE, M.; DRUMM, B. *Helicobacter pylori* in dental plaques. *Lancet*, London, v. 341, p. 957, 1993.
- LAMBERT, J.R.; BORROMEO, M.; KORMAN, M.G.; HANSKY, J.; EAVES, E.R. Effect of colloidal bismuth (De Nol) on healing and relapse of duodenal ulcers : role of *Campylobacter pyloridis*. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 92, A1489, 1987.

- LAMBERT, J.R.; LIN, S.K.; MICHELL, J.A. *Helicobacter pylori*. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 30, suppl. 208, p. 33-46, 1995.
- LANGENBERG, M.L.; TYTGAT, G.N.J.; SCHIPPER, M.E.I.; RIETRA, P.J.G.M.; ZANEN, H.C. *Campylobacter* - like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. **Lancet**, London, v. 1, p. 1348, 1984.
- LANGENBERG, W.; RAUWS, E.A.J.; OUDBIER, J.H.; TYTGAT, G.N.J. Patient-to-patient transmission of *Campylobacter pylori* infection by fiberoptic gastroduodenoscopy and biopsy. **J. Infect. Dis.**, Chicago, v. 161, p. 507-511, 1990.
- LEE, A. Future research in peptic ulcer disease. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 51-58, 1994.
- _____. The nature of *Helicobacter pylori*. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 5-8, 1996.
- LEE, A.; DIXON, M.F.; DANON, S.J.; KUIPERS, E.; MÉGRAUD, F.; LARSSON, H.; MELLGARD, B. Local acid production an *Helicobacter pylori* : a unifying hypothesis of gastroduodenal disease. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 7, n. 5, p. 461-465, 1995.
- LEOCI, C.; IERARDI, E.; CHILOIRO, M.; PICCIOLI, E.; MATTEO, G.D.; MISCIAGNA, G.; GIORGIO, I. Incidence and risk factors of duodenal ulcer : a retrospective cohort study. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, NY, v. 20, n. 2, p. 104-109, 1995.
- LEUNK, R.D.; JOHNSON, P.T.; DAVID, B.C.; KRAFT, W.C.; MORGAN, D.R. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of *Campylobacter pylori*. **J. Med. Microbiol.**, Edinburgh, v. 26, p. 93-99, 1990.
- LEVI, S.; BEARDSHALL, K.; HADDAD, G.; PLAYFORD, R.; GHOSH, P.; CALAM, J. *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers, the gastrin link. **Lancet**, London, v. 27, p. 1167-1168, 1989.
- MADSEN, J.E.; VETVIK, K.; AASE, S. *Helicobacter pylori* and chronic active inflammation of the duodenum and stomach in duodenal ulcer patients treated with ranitidine, misoprostol, or an acid-neutralizing agent. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 26, p. 465-470, 1991.
- MAI, U.E.H.; PEREZ-PEREZ, G.I.; ALLEN, J.B.; WAHL, S.M.; BLASER, M.J.; SMITH, P.D. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. **J. Exp. Med.**, New York, v. 175, p. 517-525, 1992.

- MAI, U.E.H.; PEREZ-PEREZ, G.I.; WAHL, L.M.; WAHL, S.M.; BLASER, M.J.; SMITH, P.D. Soluble surface proteins from *Helicobacter pylori* activate monocytes/macrophages by a lipopolysaccharide-independent mechanism. **J. Clin. Invest.**, New York, v. 87, p. 894, 1991.
- MALFERTHEINER, P.; BODE, G. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of duodenal ulcer disease. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 5, suppl. 1, p. S1-S8, 1993.
- MALFERTHEINER, P.; BODE, G.; STANESCU, A.; DITSCHUNEIT, H. Gastric metaplasia and *Campylobacter pylori* in duodenal ulcer disease : an ultrastructural analysis. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, Paris, v. 13, p. 71B-74B, 1989.
- MALFERTHEINER, P.; DELTENRE, M. *Helicobacter pylori* eradication : the rational treatment for peptic ulcer disease : chairmen's conclusion. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 59-60, 1994.
- MARSHALL, B.J. *Campylobacter pylori* : its link to gastritis and peptic ulcer disease. **Rev. Infect. Dis.**, Chicago, v. 12, n. 1, p. 87-119, 1990.
- _____. *Helicobacter pylori*. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, MD, v. 89, n. 8, p. S116-S128, 1994.
- MARSHALL, B.J.; ARMSTRONG, J.A.; McGECHIE, D.B.; GLANCY, R.J. Attempt to fulfill Koch's postulates for *pyloric Campylobacter*. **Med. J. Aust.**, Sydney, v. 142, p. 436-439, 1985.
- MARSHALL, B.J.; GOODWIN, C.S.; WARREN, J.R.; MURRAY, R.; BLINCOW, E.D.; BLACKBOURN, S.J.; PHILLIPS, M.; WATERS, T.E.; SANDERSON, C.R. Prospective double blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of *Campylobacter pylori*. **Lancet**, London, v. 2, p. 1437-1442, 1988.
- MARSHALL, B.J.; LANGTON, S.R. Urea hydrolysis in patients with *Campylobacter pyloridis* infection. **Lancet**, London, v. 1, p. 965-966, 1986.
- MARSHALL, B.J.; McGECHIE, D.B.; ROGERS, P.A.; GLANCY, R.J. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. **Med. J. Aust.** Sydney, v. 142, p. 439-444, 1985.
- MARSHALL, B.J.; ROYCE, H.; ANNEAR, D.I. Original isolation of *Campylobacter pyloridis* from human gastric mucosa. **Microbios Lett.**, v. 25, p. 83-88, 1984.

- MARSHALL, B.J.; WARREN, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet**, London, i, p. 1311-1315, 1984.
- McKINLAY, A.W.; UPADHYAY, R.U.; GEMMELL, C.G.; RUSSEL, R.I. *Helicobacter pylori* : bridging the credibility gap. **GUT**, London, v. 31, p. 940-945, 1990.
- MEGRAUD, F. Duodenal ulcer disease: a new infectious disease. **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 5, suppl. 1, p. S17-S22, 1993.
- MEGRAUD, F.; BONNET, F.; GARNIER, M.; LAMOULIANTTE, H. Characterization of *Campylobacter pyloridis* by culture, enzymatic profile, and protein content. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 22, p. 1007-1010, 1985.
- MEGRAUD, F.; BRASSENS-RABBE, M.P.; DENIS, F.; BELBOURI, A.; HOA, D.Q. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various populations. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 27, p. 1870-1873, 1989.
- MEGRAUD, F.; LAMOULIATTE, H. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer : evidence suggesting causation. **Dig. Dis. Sci.**, New York, v. 37, n. 5, p. 769-772, 1992.
- MING, S.; SIMON, M.; TANDON, B.N. Gross gastric metaplasia of ileum after regional enteritis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 44, n. 1, p. 63-68, 1963.
- MOHAMED, A.H.; WILKINSON, J.; HUNT, R.H. Duodenal ulcer recurrence after *Helicobacter pylori* (*Hp*) eradication : a meta-analysis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 106, n. 4, p. 2, p. A142, 1994.
- MORRISSEY, S.M.; TYMVIOS, M. Acid mucins in human intestinal goblet cells. **J. Pathol.**, Chichester, v. 126, p. 197-209, 1978.
- MORRISSEY, S.M.; WARD, P.M.; JAYARAJ, A.P.; TOVEY, F.I.; CLARK, C.G. Histochemical changes in mucus in duodenal ulceration. **GUT**, London, v. 24, p. 909-913, 1983.
- NENSEY, Y.M.; SCHUBERT, T.T.; BOLOGNA, S.D.; MA, C.K. *Helicobacter pylori* : negative duodenal ulcer. **Am. J. Med.**, Newton, v. 91, p. 15-18, 1991.
- NOACH, L.A.; ROLF, T.M.; BOSMA, N.B.; SCHWARTZ, M.P.; OOSTING, J.; RAUWS, E.A.J.; TYTGAT, G.N.T. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection. **GUT**, London, v. 34, p. 1510-1514, 1993.

- NOMURA, A.; STEMMERMANN, G.N.; CHYOU, P.-H.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M.J. *Helicobacter pylori* infection and the risk for duodenal and gastric ulceration. **Ann. Intern. Med.**, Philadelphia, PA, v. 120, n. 12, p. 977-981, 1994.
- NOMURA, A.; STEMMERMANN, G.N.; CHYOU, P.H.; KATO, I.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M.J. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese americans in Hawaii. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 325, p. 1132-1136, 1991.
- O'CONNOR, H.J. Eradication of *Helicobacter pylori* : therapies and clinical implications. **Postgrad. Med. J.**, London, v. 68, p. 549-557, 1992.
- OFFERHAUS, G.J.A.; MOLYVAS, E.N.; HOEDEMAEKER, P.J. *Helicobacter pylori* infection of gastric mucin cell metaplasia : the duodenum revisited. **J. Pathol.**, Chichester, v. 162, p. 239-243, 1990.
- OLBE, L.; HAMLET, A.; DALENBÄCK, J.; FÄNDRIKS, L. A mechanism by which *Helicobacter pylori* infection of the antrum contributes to the development of duodenal ulcer. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 110, n. 5, p. 1386-1394, 1996.
- PALMER, E.D. Investigation of the spirochetes in the human gastric mucosa. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 27, n. 2, p. 218-220, 1954.
- PAMBIANCO, D.J.; DYE, K.R.; MARSHALL, B.J.; FRIERSON, H.F.; McMILLAN, R.H.; FRANQUEMONT, D.; McCALLUM, R.W. Gastritis in the rectum; *Campylobacter* - like organisms in heterotopic inflamed gastric mucosa. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 94, A340. 1988.
- PAOLUZI, P.; PALLONE, F.; PALAZZESI, P.; MARCHEGGIANO, A.; IANNONI, C. Frequency and extent of bulbar duodenitis in duodenal ulcer, endoscopic and histological study. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 14, n. 6, p. 193-195, 1982.
- PARRISH, J.A.; RAWLINS, D.C. Intestinal mucosa in the Zollinger-Ellison syndrome. **GUT**, London, v. 6, p. 286-289, 1965.
- PARSONNET, J.; BLASE, M.J.; PEREZ-PEREZ, G.I.; HARGRETT-BEAN, N.; TAUXE, R.V. Symptoms and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in a cohort of epidemiologists. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 102, p. 41-46, 1992.
- PARSONNET, J.; FRIEDMAN, G.D.; VANDERSTEEN, D.P.; CHANG, Y.; VOGELMAN, J.H.; ORENTREICH, N.; SIBLEY, R.K. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 325, p. 1127-2231, 1991.

- PATRICK, W.J.A.; DENHAM, D.; FORREST, A.P.M. Mucous change in the human duodenum : a light and electron microscopic study and correlation with disease and gastric acid secretion. *GUT*, London, v. 15, p. 767-776, 1974.
- PERERA, D.R.; WEINSTEIN, W.M.; RUBIN, C.E. Small intestinal biopsy symposium of pathology of the gastrointestinal tract. *Human Pathology*, Philadelphia, v. 6, p. 157-214, 1975.
- PHULL, P.S.; PRICE, A.B.; RATHBONE, B.J.; JACYNA, M.R. Histology of chronic gastritis with and without duodenitis in patients with *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Pathol.*, London, v. 49, p. 377-380, 1996.
- POLISH, L.B.; DOUGLAS, J.M. JR.; DAVIDSON, A.J.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M.J. Characterization of risk factors for *Helicobacter pylori* infection among men attending a sexually transmitted disease clinic : lack of evidence for sexual transmission. *J. Clin. Microbiol.*, Washington, v. 29, p. 2139-2143, 1991.
- PRICE, A.B. The histological recognition of *Helicobacter pylori*. In: LEE, A.; MEGRAUD, F. (Eds.) *Helicobacter pylori* : techniques for clinical diagnosis & basic research. 2. ed. London : W.B. Saunders, 1996. p. 17-18.
- QUEIROZ, D.M.M.; BARBOSA, A.J.A.; MENDES, E.N.; ROCHA, G.A.; CISALPINO, E.O.; LIMA, G.F.; OLIVEIRA, C.A. Distribution of *Campylobacter pylori* and gastritis in the stomach of patients with and without duodenal ulcer. *Am. J. Gastroenterol.*, Baltimore, v. 83, n. 12, p. 1368-1370, 1988.
- QUEIROZ, D.M.M.; MENDES, E.N.; ROCHA, G.A. Indicator medium for isolation of *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Microbiol.*, Washington, v. 25, p. 2378-2379, 1987.
- RABENECK, L.; RANSOHOFF, D.F. Is *Helicobacter pylori* a cause of duodenal ulcer? A methodologic critique of current evidence. *Am. J. Med.*, Newton, v. 91, p. 566-572, 1991.
- RATHBONE, B.J.; WYATT, J.I.; HEATLEY, R.V. Local response of the host to *Campylobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, Paris, v. 13, p. 75B-77B, 1989.
- RAUWS, E.A.J. Role of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer. *Drugs*, Auckland, v. 44, n. 6, p. 921-927, 1992.
- RAUWS, E.A.; LANGENBERG, W.; OUDBIER, J.H.; MULDER, C.J.J.; TYTGAT, G.N.J. Familial clustering of peptic ulcer disease colonized with *Campylobacter pylori* of the same DNA composition. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 96, A409, 1989.

- RAUWS, E.A.J.; TYTGAT, G.N.J. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. **Lancet**, London, v. 335, n. 8697, p. 1233-1235, 1990.
- RHODES, J. Experimental production of gastric epithelium in the duodenum. **GUT**, London, v. 5, p. 454-458, 1964.
- RICCI, V.; CIACCI, C.; ZARRILLI, R.; SOMMI, P.; TUMMURU, M.K.R.; BLANCO, C.D.V.; BRUNI, C.B.; COVER, T.L.; BLASER, M.J.; ROMANO, M. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric epithelial cell migration and proliferation in vitro : role of Vac A and Cag A. **Infect. Immun.**, Washington, v. 64, n. 7, p. 2829-2833, 1996.
- RICCI, V.; SOMMI, P.; COVA, E.; MARELLI, R.; FIOCCA, R.; ROMANO, M.; IVEY, K.J.; SOLCIA, E.; VENTURA, U. *Helicobacter pylori* — induced cell vacuolation : cytotoxin potentiates the action of ammonia. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 106, n. 4, suppl. 2, p. 165, 1994.
- ROLLASON, T.P.; STONE, J.; RHODES, J.M. Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 37, p. 23-26, 1984.
- SAITA, H.; MURAKAMI, M.; TERAMURA, S.; DEKIGAI, H.; KUSAKA, S.; ASAGOE, K. et al. *Helicobacter pylori* has an ulcerogenic action in the ischemic stomach of rats. **J. Clin. Gastroenterol.**, New York, v. 14, suppl. 1, S122-S126, 1992.
- SAITA, H.; MURAKAMI, M.; YOO, J. K.; TERAMURA, S.; DEKIGAI, H.; TAKAHASHI, Y.; KITA, T. Link between *Helicobacter pylori* : associated gastritis and duodenal ulcer. **Dig. Dis. Sci.**, New York, NY, v. 38, n. 1, p. 117-122, 1993.
- SATOH, K.; KIMURA, K.; YOSHIDA, Y.; KASANO, T.; KIHIRA, K.; TANIGUSHI, Y. A topographical relationship between *Helicobacter pylori* and gastritis. Quantitative assessments of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, MD, v. 86, n. 3, p. 285-291, 1991.
- _____. Relationship between *Helicobacter pylori* colonization and acute inflammation of the duodenal mucosa. **Am. J. Gastroenterol.**, Baltimore, MD, v. 88, p. 360-365, 1993.
- SHOUSHA, S.; BARRISON, I.G.; EL-SAYEED, W.; KHAN, S.; PARKINS, R.A. A study of incidence and relationship of intestinal metaplasia of gastric antrum and gastric metaplasia of duodenum in patients with nonulcer dyspepsia. **Dig. Dis. Sci.**, New York, NY, v. 29, n. 4, p. 311-316, 1984.

- SHOUSHA, S.; SPILLER, R.C.; PARKINS, R.A. The endoscopically abnormal duodenum in patients with dyspepsia : biopsy findings in 60 cases. *Histopathology*, Oxford, v. 7, p. 23-24, 1983.
- SIPPONEN, P.; SEPPÄLÄ, K.; ÄÄRYNEN, M.; HELSKE, T.; KETTUNEN, P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer : a case control study on risk of coexisting duodenal or gastric ulcer in patients with gastritis. *GUT*, London, v. 30, p. 922-929, 1985.
- SIPPONEM, P.; VARIS, K.; FRÄKI, O.; KORRI, U.M.; SEPPÄLÄ, K.; SIURALA, M. Cumulative 10 year risk of symptomatic duodenal and gastric ulcer in patients with or without chronic gastritis : a follow up study of 454 outpatients. *Scand. J. Gastroenterol.*, Oslo, v. 25, p. 966-973, 1990.
- SMITH, A.C. A comparison of ranitidine and tripotassium dicitratobismuthate (TDB) in relapse rates of duodenal ulcer: the role of *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology*, Philadelphia, v. 94, p. A431, 1988.
- STEER, H.W. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *GUT*, London, v. 25, p. 1203-1210, 1984.
- _____. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *J. Clin. Pathol.*, London, v. 28, p. 639-646, 1975.
- STOLTE, M.; EIDT, S. *Helicobacter pylori* and the evolution of gastritis. *Scand. J. Gastroenterol.*, Oslo, v. 31, suppl. 214, p. 13-16, 1996.
- SUZUKI, M.; MIURA, S.; SUEMATSU, M.; FUKUMURA, D.; SUZUKI, H.; KAI, A.; TSUCHIYA, M. *Helicobacter pylori* elicits gastric mucosal cell damage associated with neutrophil-derived toxic oxidants. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, London, v. 5, suppl. 1, S35-S39, 1993.
- SZABO, S.; Biology of disease : pathogenesis of duodenal ulcer disease. *Lab. Invest.*, Baltimore, v. 51, p. 121-147, 1984.
- SZABO, S.; PIHAN, G.; GALLAGHER, G.T.; BROWN, A. Role of local secretory and motility changes in the pathogenesis of experimental duodenal ulceration. *Scand. J. Gastroenterol.*, Oslo, v. 19, suppl. 92, p. 106-111, 1984.
- TAHA, A.S.; NAKSHABENDI, I.; LEE, R.D.; STURROCK, R.D.; RUSSEL, R.I. Duodenal histology, ulceration, and *Helicobacter pylori* in the presence or absence of non steroidal anti-inflammatory drugs. *GUT*, London, v. 34, p. 1162-1166, 1993.
- TALLEY, N.J.; CAMERON, A.J.; SHORTER, R.G.; ZINSMEISTER, A.R.; PHILLIPS, S.F. *Campylobacter pylori* and Barrett's esophagus. *Mayo Clin. Proc.*, Rochester, v. 63, p. 1176-1180, 1988.

- TAYLOR, A.L. The epithelial heterotopias of the alimentary tract. **J. Pathol.**, Chichester, v. 30, p. 415-449, 1927.
- TERUZZI, V. Gastric metaplasia of the duodenal bulb : a prospective endoscopic study. **Endoscopy**, Stuttgart, v. 19, n. 6, p. 252-253, 1987.
- THOMAS, J.E.; GIBSON, G.R.; DARBOE, M.K.; DALE, A.; WEAVER, L.T. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. **Lancet**, London, v. 340, p. 1194, 1992.
- THOMAS, E.L.; GRISHAM, M.B.; JEFFERSON, M.M. Myeloperoxidase dependent effect of amines on functions of isolated neutrophils **J. Clin. Invest.**, New York, v. 72, p. 441-454, 1983.
- TUCCI, A.; SUSI, D.; BOVANI, I. Effect of chronic acid inhibition on duodenal gastric metaplasia. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 98, p. A141, 1990.
- TYTGAT, G.N.J. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 29, suppl. 205, p. 38-44, 1994.
- TYTGAT, G.N.J.; NOACH, L.A.; RAUWS, E.A.J. *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. **Gastroenterol. Clin. North Am.**, Philadelphia, PA, v. 19, n. 1, p. 127-139, 1990.
- VALENTINE, J.L.; ARTHUR, R.R.; MOBLEY, H.L.; DICK, J.D. Detection of *Helicobacter pylori* by using the polymerase chain reaction. **J. Clin. Microbiol.**, Washington, v. 29, p. 689-695, 1991.
- VALLE, J.; SEPPÄLÄ, K.; SIPPONEN, P.; KOSUNEN, T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori* : a morphometric study. **Scand. J. Gastroenterol.**, Oslo, v. 26, p. 1057-1065, 1991.
- Van ZANTEN, S.J.O.V.; SHERMAN, P.M. *Helicobacter pylori* infection as a cause of gastritis, duodenal ulcer, gastric cancer and nonulcer dyspepsia : a systematic overview. **Can. Med. Assoc. J.**, Ottawa, v. 150, n. 2, p. 177-185, 1994.
- WALKER, S.J.; MURRAY, A.E. A review of *Campylobacter pylori* in upper gastrointestinal disease. **Br. J. Hosp. Med.**, London, p. 27-36, Jul., 1988.
- WARREN, J.R.; MARSHALL, B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**, London, i, v. 4, p. 1273-1275, 1983.
- WHITEHEAD, R.; TRUELOVE, S.C.; GEAR, M.W.L. The histological diagnosis of chronic gastritis in fiberoptic gastroscope biopsy specimens. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 25, p. 1-11, 1972.

- WILHELM, D.L. **Inflammation and healing**. 7. ed. St. Louis : Mosby, 1977. v. 1.
- WILLIS, R.A. Some unusual heterotopias. **B.M.J.**, London, v. 3, p. 267-272, 1968.
- WOTHERSPOON, A.C.; DOGLIONI, C.; DISS, T.C.; PAN, L.; MOSCHINI, A.; BONI, M.; ISAACSON, P.G. Regression of primary low-grad B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. **Lancet**, London, v. 342, p. 575-577, 1993.
- WYATT, J.I.; RATHBONE, B.J. Gastric metaplasia in the duodenum and *Campylobacter pylori*. **Gastroenterol. Clin. Biol.**, Paris, v. 13, p. 78B-82B, 1989.
- WYATT, J.R.; RATHBONE, B.J.; DIXON, M.F.; HEATLEY, R.V. *Campylobacter pyloridis* and acid-induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 40, p. 841-848, 1987.
- WYATT, J.I.; RATHBONE, B.J.; DIXON, M.F.; HEATLEY, R.V.; AXON, A.T. *Campylobacter pylori* and development of duodenal ulcer. **Lancet**, London, v. 16, p. 118-119, 1988.
- WYATT, J.I.; RATHBONE, B.J.; SOBALA, G.M.; SHALLCROSS, T.; HEATLEY, R.V.; AXON, A.T.R.; DIXON, M.F. Gastric epithelium in the duodenum: its association with *Helicobacter pylori* and inflammation. **J. Clin. Pathol.**, London, v. 43, p. 981-986, 1990.
- WYLE, F.A.; CHANG, K.J. Do strains of *Helicobacter pylori* differ from one another? **Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.**, London, v. 5, suppl. 1, p. S9-S15, 1993.
- XU, J.K.; GOODWIN, C.S.; COOPER, M.; ROBINSON, J. Intracellular vacuolization caused by the urease of *Helicobacter pylori*. **J. Infect. Dis.**, Chicago Il., v. 161, p. 1302-1304, 1990.
- YANG, H.; DIXON, M.F.; ZUO, J.; FONG, F.; ZHOUI, D.; CORTHESEY, I.; BLUM, A. *Helicobacter pylori* infection and gastric metaplasia in the duodenum in China. **J. Clin. Gastroenterol.**, New, York, v. 20, n. 2, p. 110-112, 1995.