

JOÃO CAETANO DALLEGRAVE MARCHESINI

**CORRELAÇÃO DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER
PYLORI* ENTRE PACIENTES SUBMETIDOS A
VAGOTOMIA GÁSTRICA PROXIMAL HÁ MAIS DE DEZ
ANOS, PACIENTES COM SÍNDROME DISPÉPTICO E
COM ÚLCERA PÉPTICA DUODENAL**

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

Orientador: Prof.Dr.Osvaldo Malafaia

CURITIBA
1995

Há muito mais entre o céu e a terra, Horácio, do
que nós sonhamos em nossa vã filosofia.

William Shakespeare

À minha esposa Teresa Cristina;
Aos meus filhos João Caetano e Luca;
Aos meus pais Elvira e João Batista;
Aos meus sogros Myriam e Olmyr:

Por todos os momentos difíceis que jamais
enfrentaria sem a ajuda de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. OSVALDO MALAFAIA, Professor Titular e Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da UFPR, pela oportunidade que me concedeu de realizar a minha pós-graduação nessa renomada instituição, pelo estímulo e incentivo constantes e pela revisão lingüística do texto;

Ao Professor Dr. SÉRGIO BRENNER, Professor Titular e Coordenador da Disciplina de Cirurgia Geral do Departamento de Cirurgia da UFPR pelo entusiasmo e ânimo sempre transmitido durante nossa convivência em minha formação cirúrgica durante a residência médica;

Ao Professor Dr. LUIZ FELIPE PAULA SOARES, Professor Adjunto da Disciplina de Gastroenterologia do Departamento de Clínica Médica da UFPR, pela minha iniciação em endoscopia digestiva e o apoio e aconselhamento sempre presentes nas dificuldades;

Ao Professor Dr. JOSÉ EDERALDO QUEIROZ TELLES, Professor Auxiliar IV do Departamento de Patologia e Vice-coordenador do Curso de Medicina da UFPR, e responsável pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Santa Cruz, pela orientação deste estudo;

Ao Professor Dr. JOÃO BATISTA MARCHESINI, Professor Adjunto da Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Departamento de Cirurgia da UFPR, pelo eterno exemplo de retidão, seriedade e determinação, a quem eu devo toda a minha formação médica, cirúrgica e pessoal. Sem a cessão de seus pacientes este estudo não poderia ser realizado. Muito obrigado meu pai.

Ao DR. HAMILTON CALDERARI LEAL, Diretor Administrativo do Hospital Santa Cruz, pelo seu exemplo de determinação e vontade de realizar, que sempre nos serviu de exemplo e estímulo;

À Sra. TANIA VALÉRIA PIROLO ASSAD pela concessão do material laboratorial para a realização desta tese;

À enfermeira RITA DA CONCEIÇÃO KOSCHLA que trabalha conosco diariamente no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Santa Cruz, meus agradecimentos pelo apoio e tempo dispensado em uma etapa importante deste estudo;

À equipe de funcionários ligados ao Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Santa Cruz (Marilene Rocha Kraj e técnico Edu Knoll) pelo apoio nas revisões do material de arquivo e processamento técnico das lâminas;

Às Bibliotecárias do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, pela orientação e auxílio nas pesquisas bibliográficas.

Aos estatísticos ARY ELIAS SABBAG JUNIOR e MÁRCIA OLANDOSKI ERBANO pelos estudos realizados.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE GRÁFICOS	x
RESUMO	xi
ABSTRACT	xii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 OBJETIVO	4
2 HISTÓRICO	5
2.1 VAGOTOMIA GÁSTRICA PROXIMAL	6
2.2 <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	8
3 REVISÃO DA LITERATURA	10
3.1 VAGOTOMIA GÁSTRICA PROXIMAL	11
3.2 <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	13
4 MATERIAL E MÉTODO	18
4.1 TÉCNICA CIRÚRGICA	20
4.2 O EXAME ENDOSCÓPICO	22
4.3 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO	22
4.4 TESTE DA URASE	26
4.5 ESTUDO ESTATÍSTICO	27

5 RESULTADOS	28
5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM RELAÇÃO À PRESENÇA DO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> ...	29
5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DA GASTRITE	31
5.3 TESTE DA UREASE	34
6 DISCUSSÃO	35
7 CONCLUSÕES	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	41

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Intensidade da Infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i> por grupo estudado.....	30
TABELA 2 - Intensidade da gastrite em cada grupo	32

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - *Cláudio Galeno* 6
- FIGURA 2 - *Jean Cruveilheir (1791 - 1874)* 6
- FIGURA 3 - *Nervo Criminoso de Grassi*..... 12
- FIGURA 4 - *Dissecção Esofágica* 12
- FIGURA 5 - *Nervo de Rosati* 12
- FIGURA 6 - *Fotomicrografia de um corte fino , mostrando o Helicobacter pylori cortado longitudinalmente, na mucosa de antro gástrico (10.000x). Reproduzido de Goodwin S.C. in *Clínicas de Gastroenterologia da América do Norte* volume 1, 1995. 13*
- FIGURA 7 - *Fotomicrografia eletrônica de dissecção mostrando a superfície epitelial de células secretoras de muco da região pré-pilórica de um pacientes com úlcera duodenal. Reproduzido de Steer HW, in Rathbone & Heatley, Blackwell, 2nd ed., 1992. 14*
- FIGURA 8 - *Dissecção digital posterior do esôfago abdominal.*..... 21
- FIGURA 9 - *Passagem do dreno tubular para fixação do esôfago.* 21
- FIGURA 10 - *Pesquisa de filetes nervosos remanescentes na junção esôfago-gástrica.*21
- FIGURA 11 - *Sutura da pequena curvatura entre os bordos da serosa.* 21

- FIGURA 12** - Fotomicrografia da mucosa gástrica tipo antral com epitélio foveolar de superfície e glândulas tipo pilóricas, preservados; presença de infiltrado linfo-plasmocitário no córion da mucosa (HE x 400). Gastrite crônica moderada sem atividade. 23
- FIGURA 13** - Fotomicrografia de mucosa tipo antral com epitélio foveolar de superfície e glândulas tipo pilóricas preservados; presença de mínimo infiltrado linfocitário no córion da mucosa (HE x 100). Gastrite crônica mínima sem atividade. 23
- FIGURA 14** - Fotomicrografia do epitélio foveolar gástrico (carbolfucsina x 400). Ausência de imagens características de *Helicobacter pylori*. 24
- FIGURA 15** - Fotomicrografia do muco gástrico sobre o epitélio de superfície (carbolfucsina x 1000). Notar a presença de bacilos sinuosos, cerca de 3 micrômetros, em grande quantidade. Aspecto histoquímico característico do *Helicobacter pylori*. 25
- FIGURA 16** - Protocolo preenchido durante a interpretação histológica das lâminas..... 26
- FIGURA 17** - Teste da urease negativo. 27
- FIGURA 18** - Teste da urease positivo. 27
- FIGURA 19** - Fotomicrografia com detalhe de cripta gástrica; perda da mucoprodução do epitélio foveolar e núcleos hipertróficos. Infiltrado linfo-plasmocitário denso no córion e presença de neutrófilos, com degeneração do epitélio criptônico na profundidade (HE x 400). Gastrite crônica antral acentuada com sinais histológicos de atividade. 33

LISTA DE GRÁFICOS

- GRÁFICO 1** - Presença do *Helicobacter pylori* em cada grupo estudado 31
- GRÁFICO 2** - Presença da gastrite em cada grupo estudado 32
- GRÁFICO 3** - Intensidade da gastrite encontrado no grupo com
síndrome dispéptico 33

RESUMO

A vagotomia gástrica proximal foi considerada, durante os anos 70 e 80, como uma das melhores opções para o tratamento cirúrgico da úlcera péptica duodenal. Com o advento dos bloqueadores H_2 e, mais tarde, com os da bomba de próton esta operação foi relegada a segundo plano. A intratabilidade clínica tornou-se uma indicação de exceção. Em 1983 o *Helicobacter pylori* foi divulgado na literatura médica. Havia sido descrito no passado como uma bactéria de menor importância, nunca associada a doença ulcerosa péptica, gastrite ou outra afecção gástrica. Atualmente passou a ter um importante papel na etiologia da gastrite, da ulceração péptica e outras doenças. O presente estudo compara três grupos de pacientes: o primeiro consistiu em pacientes com história pregressa de vagotomia gástrica proximal realizada há mais de dez anos para úlcera duodenal, com uma incidência de recidiva de 27%, o segundo grupo foi formado por pacientes com úlcera duodenal ativa e finalmente o terceiro por pacientes examinados devido ao seu síndrome dispéptico. O teste da urease para o *Helicobacter pylori* foi realizado em todos os pacientes e mostrou os mesmos resultados encontrados na literatura corrente. Pacientes submetidos a vagotomia gástrica proximal tiveram um índice similar de infecção gástrica por tal bactéria quando comparados com os pacientes portadores de úlcera duodenal ativa. Foi observada semelhança estatisticamente significativa entre estes dois grupos. Os pacientes portadores de síndrome dispéptico tiveram a mesma incidência pelo *Helicobacter pylori* que a descrita na literatura médica. A vagotomia gástrica proximal modificou a história natural da úlcera péptica duodenal a despeito da presença do *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

Proximal gastric vagotomy was considered, during the years seventies and eighties, as one of the best choices for the surgical treatment of duodenal peptic ulcer disease. With the advent of the H₂ blockers and, later on, the protonic bomb blockers this operation was left aside. Clinical intractability became an exceptional indication. In 1983 *Helicobacter pylori* came to the knowledge of medical literature. It had been described as meaningless gastric bacteria but never associated to peptic ulcer disease, gastritis or other gastric abnormal situation. Now a days it is considered to play in important role in the ethiology of gastritis, peptic ulceration and others diseases. The present study compared three groups of patients: the first one was a group with a past history of proximal gastric vagotomy done, ten or more years earlier, for duodenal ulcer disease, with 27% recurrence rate, the second group consisted of patients with active duodenal ulcers and finally the third one was examined because their dyspeptic syndrome. The urease test for *Helicobacter pylori* was performed in all patients and showed the same results as currently published. Patients submitted to proximal gastric vagotomy had a similar index of gastric infection by such bacteria when compared with those patients with active peptic duodenal ulcer disease. Statistic significance was observed in such similarity. The dyspeptic syndrome group of patients had the same incidence of *Helicobacter pylori* infection as described in the medical literature. Proximal gastric vagotomy modified the natural history of peptic ulcer disease inspite of the presence of *Helicobacter pylori*.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Para podermos entender a evolução no tratamento da úlcera péptica precisamos nos reportar à uma época em que não havia muitas soluções para esta doença.

Até a década de 60, candidatos à cirurgia haviam geralmente passado por um período de 15 a 20 anos de sintomas periódicos e apresentavam diminuição do seu rendimento de trabalho. História de vários tratamentos e internamentos hospitalares eram comuns então. Sob essas circunstâncias a preocupação principal do médico e paciente era de se livrarem da dor e da úlcera de maneira definitiva. Neste período estes quesitos eram preenchidos satisfatoriamente pela gastrectomia e vagotomia troncular. Apesar de 5 a 10% dos pacientes apresentarem sintomas pós-prandiais severos e 10 a 15% moderados, estes eram aceitos pelos médicos e pacientes em troca das crises periódicas de dor. Deve-se entender que na época não se dispunha de qualquer tratamento para os casos que apresentavam uma evolução pós-operatória desfavorável ou recidiva. (ANDERSEN, 1985)

Na década de 60 surgia a vagotomia gástrica proximal como nova opção terapêutica da úlcera péptica, cirurgia com baixos índices de mortalidade e morbidade em que, os casos de insucesso ainda poderiam ser tratados da maneira convencional da época. Uma nova era da cirurgia para o tratamento para a úlcera péptica se iniciaria com muitas controvérsias, com alguns autores bastante favoráveis ao novo método e outros não.

Nos anos 70 devido ao aparecimento dos bloqueadores H₂ os procedimentos cirúrgicos para o tratamento da úlcera péptica começaram a ser questionados. (DANI e CASTRO, 1987)

O fato dos bloqueadores apresentarem altos índices de recidiva ulcerosa ainda faziam da vagotomia gástrica proximal uma boa alternativa como terapêutica para os

pacientes com úlcera duodenal que não respondiam ao tratamento clínico ou com complicações como estenose, hemorragia e perfuração. (ANDERSEN, 1985)

A evolução dos acontecimentos já demonstrava que a úlcera péptica era uma condição multifatorial e que dependia de elementos de agressão à mucosa bem como de proteção da mesma.

No início da década de 80 apareceu o *Helicobacter pylori* como o mais novo fator coadjuvante na fisiopatologia da úlcera péptica gastroduodenal, atualmente considerado por vários autores como o principal. (BORODY et al., 1991; CHAMBERLAIN e PEURA, 1990; JASKIEWICZ et al., 1993; LAMERS, 1992; MARSHALL, 1994; McCOLL et al., 1993; McCOLL et al., 1991 ; RANSOHOFF, 1993; TOLENTINO e FAIFER, 1994)

O tratamento de pacientes com úlcera duodenal acompanhados de infecção por *Helicobacter pylori* demonstrou índices muito baixos de recidiva ulcerosa com completa remissão dos sintomas. (BORODY et al., 1994; MARSHALL, 1994; TYTGAT, 1992)

Estudos realizados em pacientes portadores de úlcera duodenal que haviam sido submetidos a vagotomia gástrica proximal, demonstravam que apesar da remissão da doença ulcerosa, 70% dos pacientes permaneciam com a infecção pelo *Helicobacter pylori*. (JOHNSTON et al., 1987; FRIESS, et al., 1990; GUERRE et al., 1991)

1.1 OBJETIVO

Esta dissertação tem como objetivo o estudo comparativo da incidência do *Helicobacter pylori* encontrado nas biópsias realizadas durante o exame endoscópico entre três grupos de pacientes:

1. Portadores de síndrome dispéptica, sem úlcera duodenal e que foram levados ao exame endoscópico;
2. Portadores de úlcera duodenal não operados;
3. Portadores de úlcera duodenal operados há mais de dez anos por vagotomia gástrica proximal.

2 HISTÓRICO

2 HISTÓRICO

2.1 VAGOTOMIA GÁSTRICA PROXIMAL

Relatos sobre a doença ulcerosa péptica gastroduodenal datam da medicina mesopotâmica. Descrito como “estômago ardente”, seria causado em consequência de um pecado ou da penetração de um mau espírito no corpo do doente (*apud* TOLENTINO E FAIFER, 1994).



FIGURA 1 - Cláudio Galeno

No início da era cristã Celso e Galeno tentam estabelecer localização e etiologia para o suposto mal. Já bem mais tarde, no período da Renascença, a dissecação de cadáveres tornou possível entender melhor a doença ulcerosa péptica gastroduodenal (*apud* TOLENTINO e FAIFER, 1994).

As primeiras descrições anatomopatológicas da úlcera péptica gastroduodenal datam de 1829 na obra do médico francês Jean Cruveilhier em sua obra *Anatomie pathologique du corps humain*. A partir desta publicação se estabelece exata correlação clínica aos achados anatomopatológicos. Desde então as pesquisas da fisiopatologia da doença ulcerosa péptica gastroduodenal não cessaram (ARQUIOLA et al., 1987).

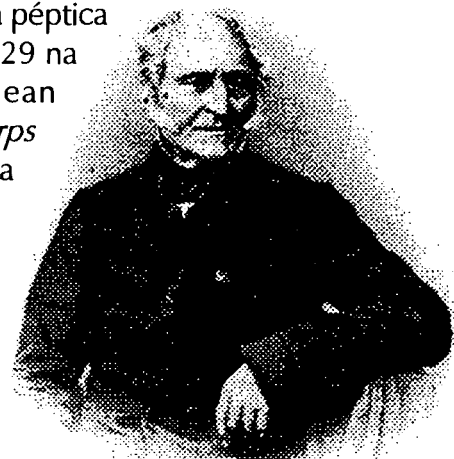


FIGURA 2 - Jean Cruveilhier (1791-1874)

A descoberta da influência da desnervação vagal na secreção ácida data de 1814 através de Benjamin Brodie que observou que algumas horas após a secção bilateral do nervo vago a mucosa do estômago parecia seca (*apud* WANGENSTEEN, 1986).

Em 1910 Schwarz afirmava: "sem ácido não há úlcera". Este conceito tornou-se um dogma dentro dos princípios da fisiopatologia da úlcera péptica da mucosa gastroduodenal por mais de 70 anos (*apud* WANGENSTEEN, 1986).

A evolução na compreensão da fisiologia da secreção ácida e mecanismos de proteção da mucosa gastroduodenal levaram pesquisadores a buscar soluções menos agressivas para esta doença.

Em 1957 a vagotomia gástrica proximal foi descrita pela primeira vez de maneira experimental por GRIFFITH e HARKINS os quais realizaram uma vagotomia gástrica parcial em 10 cães (GRIFFITH e HARKINS, 1957).

Em 1960 FERGUSON e colaboradores apresentaram a vagotomia gástrica proximal com ressecção gástrica segmentar. (FERGUSON et al., 1960).

Em 1967 Holle e Hart descreveram técnica de desnervação do estômago proximal com preservação da inervação antral e piloroplastia e em 1968 relataram a primeira vagotomia superseletiva com piloroplastia em humanos (*apud* AMDRUP e JENSEN, 1970).

Em 1968 Burge propôs a realização da vagotomia seletiva sem piloroplastia porém com preservação do ramo pilórico do nervo hepático. FRANKSSON em 1947 já havia realizado este procedimento sem obter bons resultados (*apud* AMDRUP e JENSEN, 1970).

JOHNSTON e colaboradores e AMDRUP e JENSEN em 1969 e 1970 respectivamente, apresentaram estudo com casuística da vagotomia gástrica proximal sem procedimento de drenagem (AMDRUP e JENSEN, 1970; JOHNSTON e WILKINSON, 1970).

Neste período uma nova etapa no tratamento da úlcera duodenal se iniciava.

A vagotomia gástrica proximal ganhou espaço principalmente por apresentar baixos índices de morbidade e mortalidade, 2 % e 0,05 % respectivamente e com baixos índices de recidiva (JOHNSTON e AXON, 1978). AMDRUP e colaboradores em 1974 apresentaram índice de recidiva menor que 1% em seguimento de 2 a 4 anos (ANDRUP et al., 1974).

Até o início da década de 80 a vagotomia gástrica proximal ainda era considerada por alguns autores como a melhor opção terapêutica que se dispunha para os pacientes rebeldes aos tratamentos clínicos oferecidos na época e que apresentavam complicações (BUSMAN et al., 1988).

Em 1972, após 8 anos de pesquisa nos laboratórios da Smith-Kline & French na Inglaterra, Black e colaboradores anunciaram a descoberta de fármacos capazes de bloquear os efeitos da histamina sobre a secreção ácida do estômago (*apud* DANI e CASTRO, 1987). A partir de então, o tratamento da úlcera péptica gastroduodenal tomou novos rumos.

O advento dos bloqueadores H₂ (cimetidine e posteriormente a ranitidine) fez com que a realização da vagotomia gástrica proximal entrasse em declínio gradativo sendo praticamente reservada para alguns raros casos de intratabilidade clínica (MacINTYRE et al., 1990; MANTZARIS et al., 1993).

2.2 *HELICOBACTER PYLORI*

Há mais de 100 anos que se pesquisa uma provável origem bacteriana para as doenças do trato gastrointestinal superior.

Em 1893, Bizzozero relatou a presença de bactérias em forma de espiral no estômago de animais (*apud* LAMBERT e McLEAN, 1989; WALKER e MURRAY, 1988).

A presença de bactérias espiraladas no estômago de humanos foi descrito por KRIENITZ em 1906 e LUGER e NEUBERGER em 1921 (*apud* CASTRO et al., 1993; LAMBERT e McLEAN, 1989; WALKER e MURRAY, 1988).

Em 1938 Doenges encontrou bactérias espirais em 43% dos estômagos examinados em necropsia (*apud* CASTRO et al., 1993; WALKER e MURRAY, 1988).

Freedberg e Barron, em 1940, descreveram microorganismos próximos a úlceras benignas ou malignas em 52% dos pacientes (*apud* CASTRO et al., 1993; WALKER e MURRAY, 1988).

Hiato de 35 anos se fez até que o interesse por bactérias no estômago se renovou em 1975 com Steer. Com auxílio do microscópio eletrônico demonstrou microrganismos na mucosa gástrica associado a resposta inflamatória de pacientes com ulceração gástrica (STEER, 1975).

A evolução das pesquisas já demonstravam que a úlcera duodenal era uma desordem heterogênea em que vários fatores, tanto genéticos como ambientais levavam ao mesmo resultado (LAMERS, 1992).

Em 1983, Warren e Marshall isolaram pela primeira vez o *Helicobacter pylori*, na época denominado *Campylobacter pylori* ou *pyloridis*. Marshall ingeriu uma cultura purificada de *Helicobacter pylori* o qual havia isolado de um paciente infectado, numa

tentativa de preencher os postulados de Koch descritos em 1884. Koch definiu os quatro postulados a serem obedecidos para se estabelecer a etiologia microbiana de determinada doença: 1) o microrganismo deve ser isolado em cultura pura proveniente do tecido lesado; 2) o microrganismo deve ser identificado em todos os casos da doença; 3) o organismo em cultura deve reproduzir a mesma doença no animal suscetível; e 4) o microrganismo deve ser encontrado em tecido lesado deste animal. Os sintomas começaram apenas 7 dias após a ingestão da cultura sendo que ao ser submetido a uma endoscopia com biópsia foi constatada histologicamente a presença de gastrite. Quinze dias após foi novamente submetido a endoscopia a qual revelou remissão total do quadro (WARREN e MARSHALL, 1983).

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 VAGOTOMIA GÁSTRICA PROXIMAL

GOLIGHER e colaboradores, em 1974, em revisão de 5 a 8 anos de seguimento pós vagotomia gástrica proximal em 117 pacientes, verificou uma recidiva de sintomas de 15,4%, porém ao exame endoscópico só foram verificados 4,3% de recidiva ulcerosa (GOLIGHER et al., 1978).

Em 1980, BLACKETT e JOHNSTON, com 5 e 10 anos de acompanhamento, demonstravam índices crescentes de recidiva atingindo a cifra de 10,7% (BLACKETT e JOHNSTON, 1981).

Em inquérito nacional publicado na Revista do Colégio Brasileiro dos Cirurgiões em 1980, foram analisados 3515 casos de vagotomia gástrica proximal sendo destes 3261 operados eletivamente por úlcera péptica duodenal. O índice de recidiva foi de 2,2% e a mortalidade de 0,27% (BARROSO e ORNELLAS FILHO, 1980). Novo inquérito nacional realizado em 1986 com 10.011 casos, publicado pela mesma revista já demonstrava índices de recidiva que variavam entre 5,7 e 14,4% na dependência da casuística e experiência de cada cirurgião (PAN CHACON e KOBATA, 1986). O mesmo fato foi observado por outros autores que verificavam índices de recidiva entre 6 e 30% (BLACKETT e JOHNSTON, 1981; BUSMAN et al., 1988; CHISHOLM et al., 1993; GRASSI, 1971; HILL e BARKER, 1978; MacINTYRE et al., 1990).

Na tentativa de conter os altos índices de recidiva, vários testes transoperatórios foram propostos para se verificar a eficiência da vagotomia realizada. Entre eles o teste de Hollander descrito em 1946, o teste com estímulo de histamina de Kay em 1946, o teste de BURGE descrito em 1958 e o teste de Kusakari. (*apud* BLACKETT e JOHNSTON,

1981; BURGE, 1958; CHISHOLM et al., 1993; GRASSI, 1971; MARCHESINI et al., 1986).

Em 1971, GRASSI apresentou outro teste no qual se verificava o pH intra-gástrico transoperatório com transdutor colocado diretamente sobre a superfície mucosa. Havia problemas com o alto custo do equipamento além de ser delicado e inconstante (GRASSI, 1971). Nesta mesma publicação este autor descreveu a presença de um ramo do nervo vago do plexo esofágico que deveria ser seccionado para diminuir o índice de vagotomia incompleta, posteriormente denominado ramo criminoso de Grassi (FIGURA 3) (GRASSI, 1971).

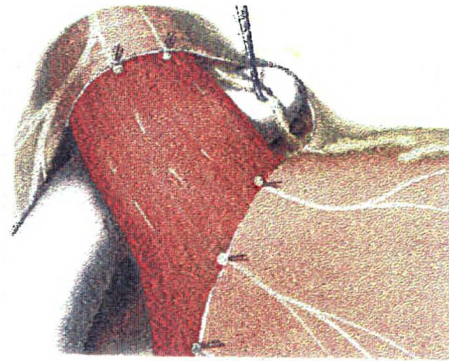


FIGURA 3 - Nervo Criminoso de Grassi

Além dos testes transoperatórios, variantes técnicas eram propostas para impedir que ramos do nervo vago estimulassem a secreção gástrica.

Em 1974 Coligher, que introduziu o termo vagotomia gástrica proximal, propôs que a dissecação do esôfago terminal deveria se estender por 5 a 7cm. O autor descreveu ramos do nervo vago que acompanham o esôfago terminal e que seriam responsáveis pela vagotomia incompleta (*apud* GOLIGHER et al., 1978) (FIGURA 4).

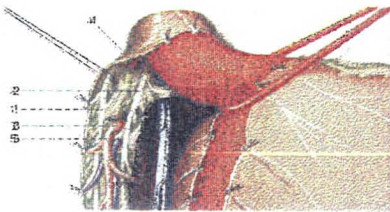


FIGURA 4 - Dissecação Esofágica

Em 1976, Rosati publicou uma modificação técnica da vagotomia gástrica proximal na qual era realizada a ligadura do feixe neurovascular gastroepilórico (ROSATI et al., 1976) (FIGURA 5).

JOHNSTON e WILKINSON, em 1970 descreveram uma técnica ampliada de dissecação do esôfago e do ângulo esôfago-gástrico até atingir a parede posterior gástrica (JOHNSTON e WILKINSON, 1970).

Outras variantes técnicas foram descritas como a vagotomia gástrica proximal anterior associada a vagotomia troncular posterior por HILL e BARKER em 1978 (HILL e BARKER, 1978), e a sermiotomia anterior em conjunto com a vagotomia troncular posterior descrita por Taylor em 1984 (*apud* CHISHOLM et al., 1993; JOHNSTON e BLACKETT, 1988).

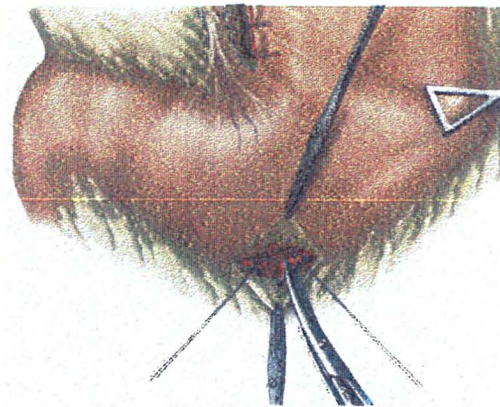


FIGURA 5 - Nervo de Rosati

DONAHUE e colaboradores apresentaram modificações na realização da vagotomia gástrica proximal após o uso transoperatório via endoscópica do Vermelho Congo. Este corante apresenta alteração na coloração de vermelha para o negro nas regiões em que há produção de ácido contínua. Por ser de fácil execução e de baixo custo, tornou-se o teste de eleição em alguns serviços (DONAHUE et al., 1987).

Vale ressaltar que até então não se correlacionava a presença da úlcera péptica duodenal ao *Helicobacter pylori*. Todas as pesquisas se voltavam para a realização de uma vagotomia completa.

3.2 *Helicobacter pylori*

Paralelamente a tentativa de justificar as recidivas da vagotomia gástrica proximal, as pesquisas progrediam em relação ao *Helicobacter pylori*, tentando-se associá-lo à úlcera péptica gastroduodenal (BORODY et al., 1994).

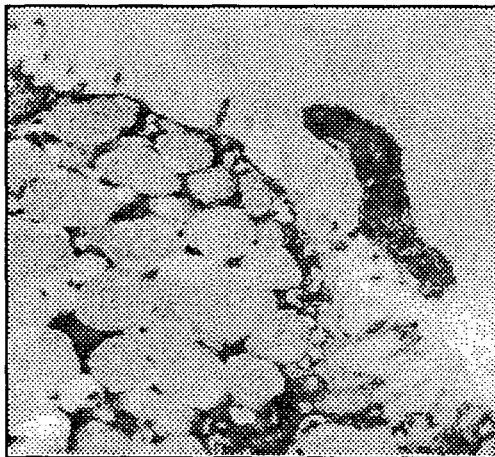


FIGURA 6 - Fotomicrografia de um corte fino, mostrando o *Helicobacter pylori* cortado longitudinalmente, na mucosa de antro gástrico (10.000x). Reproduzido de Goodwin S.C. in *Clinicas de Gastroenterologia da América do Norte* volume 1, 1995.

O *Helicobacter pylori* é uma espécie do novo gênero *Helicobacter*. É microorganismo curvado ou espiral, gram negativo, medindo aproximadamente 0,5µm por 3µm. Ao microscópio eletrônico tem parede celular lisa. Apresenta de quatro a seis flagelos com bulbo terminal projetados em cada extremidade. Cresce melhor em atmosfera com baixo teor de oxigênio, em torno de 5 a 15%, ambiente microaerófilo e CO₂ adicionado. A temperatura ideal para cultura é de 37°C, o que o diferencia do *Campylobacter* que é de 42°C (WALKER e MURRAY, 1988; MARSHALL, 1994; CHAMBERLAIN e PEURA, 1990). Outros fatores que o diferenciam do gênero *Campylobacter* são a presença de flagelos com bainha, um ácido graxo característico, quinonas respiratórias e sequência de 16SRNA bastante distinta. Por estas razões o *Helicobacter pylori* é mais relacionado ao gênero *Wollinella*, bactéria comensal do rúmen da vaca (MARSHALL, 1994; CHAMBERLAIN e PEURA, 1990).

Pode ser visualizado, à microscopia óptica, utilizando corantes como Giemsa, Warthin-Stary, Carbol-fucsina, coloração de Gram e hematoxilina-eosina (esta última, utilizada rotineiramente em anatomia patológica, inclusive para classificação das gastrites) (BAYERDÖRFER et al., 1993; BORODY et al., 1991; MARSHALL, 1994; RASO et al., 1994).

Outras técnicas de microscopia incluem microscopia de fase, marcação fluorescente com acridina-laranja, ácido periódico de Schiff (PAS), imunofluorescência indireta e imunocitoquímica (WALKER e MURRAY, 1988; SCHNELL e SCHUBERT, 1989).

O *Helicobacter pylori* apresenta afinidade pelo epitélio gástrico, sendo encontrado sempre associado à célula mucosa de superfície, aderindo à sua membrana apical para colonizar e posteriormente exercer seu efeito patogênico (BORODY et al., 1991; EVANS et al., 1992; TOLENTINO e FAIFER, 1994; TYTGAT, 1992).

Caselli e colaboradores em 1993, em estudo ultraestrutural do *Helicobacter pylori*, descreveram três padrões de contato entre o *Helicobacter pylori* e o epitélio gástrico: (a) na lâmina de muco sobre as microvilosidades de células epiteliais de aspecto normal; (b) nas junções intercelulares; e (c) aderente às zonas juncionais diretamente ou através de apêndices filamentosos. O padrão histológico da mucosa gástrica mostrou-se contribuiu paralelamente ao padrão ultra-estrutural verificado no microrganismo, ou seja, quando associado a mucosa de aspecto normal, o *Helicobacter pylori* apresentava distribuição homogênea da cromatina e citoplasma proporcional com o corpo da bactéria; e quando associado a epitélio degenerado, o *Helicobacter pylori* tinha separação entre o conteúdo citoplasmático, cromatínico e as estruturas de parede bacteriana. A colonização se fazia por número reduzido de bactérias que pareciam aderidas a superfície epitelial, ou nas junções intercelulares. Ainda em vários cortes havia presença de vacuolização anelar intra-bacteriana. É sabido que estes vacúolos esféricos elétron-opacos são estruturas de polifosfatos, utilizados na ausência de fonte exógena de energia (CASELLI et al., 1993).

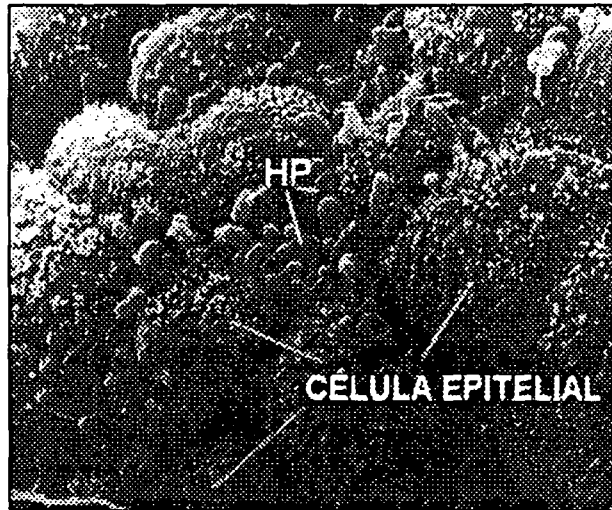


FIGURA 7 - Fotomicrografia eletrônica de dissecção mostrando a superfície epitelial de células secretoras de muco da região pré-pilórica de um paciente com úlcera duodenal. Reproduzido de Steer HW, in Rathbone & Heatley, Blackwell, 2nd ed., 1992.

O *Helicobacter pylori* apresenta vários fatores de virulência para poder sobreviver em meio tão hostil onde o pH baixo seria letal. Entre os fatores de proteção citam-se os seus flagelos que permitem se locomover no suco gástrico e muco (CASTRO et al., 1993; MARSHALL, 1994), e a enzima urease, que através do desdobramento da uréia presente no suco gástrico consegue produzir amônia e bicarbonato, criando halo de proteção protegendo-o até chegar a porção abaixo do muco e colonizar (CHAMBERLAIN e PEURA, 1990; LAMBERT e McLEAN, 1989; MARSHALL, 1994). Além da urease o *Helicobacter pylori* produz outras enzimas como a protease, fosfolipases solúveis, superoxidase dismutase e catalase (WALKER e MURRAY, 1988)

LEVI e colaboradores propuseram teoria de que por liberar amônia na camada mucosa do antro, o *Helicobacter pylori* prejudicaria a retroalimentação negativa gerada pela acidez intraluminal nas células G do antro, gerando desta maneira um estado de hipergastrinemia (apud KANG e WEE, 1991; McCOLL et al., 1993; TYTGAT, 1992). JASKIEWICZ e colaboradores descreveram hiperplasia das células G antrais em todos os pacientes portadores de infecção pelo *Helicobacter pylori* (JASKIEWICZ et al., 1993). Em 1994 DIAL e colaboradores demonstraram aumento do RNA mensageiro para gastrina na mucosa de ratos expostas a amônia, sugerindo que a hipergastrinemia presente em pacientes portadores de *Helicobacter pylori* poderia ser secundária a presença de amônia (DIAL et al., 1994).

MOSS e colaboradores em 1992 relataram que o aumento da gastrina é devido a supressão na produção de somatostatina, produzida nas células D do antro. A somatostatina é peptídeo capaz de exercer efeitos inibitórios sobre a produção de gastrina (MOSS et al., 1992). Após a erradicação do *Helicobacter pylori* os níveis de gastrina retornam aos padrões de normalidade, todavia sem reduzir a capacidade secretora de ácido (LAMERS, 1992; MARSHALL, 1994; McCOLL et al., 1993; MOSS et al., 1992; PETERSON et al., 1993; TYTGAT, 1992; TYTGAT, 1992).

Além de enzimas características, o *Helicobacter pylori* produz endotoxina com efeito citopático que se utiliza do muco local para exercer seu efeito (CASTRO et al., 1994; TOLENTINO e FAIFER, 1994). Conhecida como toxina vacuolizante ou vacA, esta proteína de 87kDa está presente em 65% das colônias de *Helicobacter pylori* e é responsável pela vacuolização das células epiteliais. O gene para a proteína citotóxica existe em todos *Helicobacter pylori*, porém, só produz a proteína ativa em 65% das culturas (MARSHALL, 1994).

Uma segunda proteína de 127kDa, chamada de gene A associado a citotoxina ou cagA, funciona como marcador para a toxina de efeito vacuolizante (vacA) pois seu gene está presente quando existe a proteína ativa da toxina vacuolizante (MARSHALL, 1994; TYTGAT, 1992).

Em 1981, STEER detectou o *Helicobacter pylori* no duodeno, onde associou a sua presença neste órgão à metaplasia gástrica duodenal (STEER, 1984).

O *Helicobacter pylori* habitualmente não coloniza mucosa tipo intestinal, entretanto pode ser visto quando focos de epitélio gástrico metaplástico estão presentes no bulbo duodenal. Tentou-se através deste dado associar a metaplasia gástrica duodenal à úlcera péptica duodenal (CHAMBERLAIN e PEURA, 1990; LAMBERT e MCLEAN, 1989; MANTZARIS et al., 1993; TOLENTINO e FAIFER, 1994; TYTGAT, 1992; WYATT, 1989).

Em 1986 JOHNSTON e colaboradores relataram encontrar áreas de metaplasia gástrica duodenal em 85% dos pacientes com úlcera duodenal e que o *Helicobacter pylori* pode ser detectado tanto no antro como na borda da lesão em 100% dos pacientes (JOHNSTON et al., 1986).

Em 1984 WYATT propôs seqüência de eventos na qual pacientes infectados por *Helicobacter pylori* apresentando hiperacidez gástrica desenvolveriam duodenite reacional a qual daria origem a áreas de metaplasia gástrica. O resultado deste processo inflamatório crônico com atividade seria a diminuição da resistência da mucosa levando a duodenite erosiva e por fim à ulceração (WYATT, 1989). Em contraposição, em estudo controlado com pacientes que não receberam qualquer tratamento específico para o *Helicobacter pylori*, CLAUSEN e colaboradores demonstraram que nos 60 pacientes com úlcera duodenal onde o duodeno foi biopsiado, 93,5 % deles não apresentavam o *Helicobacter pylori* à microscopia e em nenhum dos casos obteve-se metaplasia gástrica duodenal (CLAUSEN et al., 1992).

Em 1991, MORRIS e colaboradores relataram o caso de voluntário que em 1985 ingeriu cultura purificada de *Helicobacter pylori*. Inicialmente o paciente apresentou sintomas dispépticos relacionados à infecção do *Helicobacter pylori*. Após o tratamento inicial passou por período assintomático de 1.311 dias, sendo submetido a 15 biópsias seqüenciais apresentando gastrite em todas. Na 16^a biópsia, 1736 dias após a ingestão, dois anos após o tratamento inicial e vários esquemas terapêuticos, o paciente apresentou remissão histológica com restabelecimento da normalidade da mucosa (MORRIS et al., 1991).

ALAM e colaboradores em 1992 demonstraram que o aumento da densidade populacional do *Helicobacter pylori* nas biópsias do antro gástrico está diretamente ligado a uma maior probabilidade de processo inflamatório crônico da mucosa bem como a presença de úlcera péptica gastroduodenal (ALAM et al., 1992).

No diagnóstico do *Helicobacter pylori* alguns testes propostos são baseados na atividade da urease do *Helicobacter pylori*. Descrito por McNULTY em 1989 (McNULTY e WISE, 1985), o CLO-test (Campylobacter-Like Organism test) consiste em depositar um fragmento da mucosa gástrica em um meio semi-sólido de ágar com um marcador de pH e uréia. A uréia é convertida em amônia na presença da urease, produzida pelo *Helicobacter pylori* que, alterando o pH, modifica a coloração do marcador de pH de amarelo citrino para violáceo. Este teste apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 100% (MARSHALL, 1994; CLAUSEN et al., 1992).

O teste respiratório descrito por GRAHAM em 1987 (GRAHAM et al., 1987) apresenta a vantagem de não ser invasivo e avaliar a mucosa gástrica como um todo, e não por região como acontece nas biópsias. O que ainda inviabiliza este teste é seu alto custo. Apesar das considerações feitas por BELL (1991), os testes com ¹³C-uréia e ¹⁴C-uréia são considerados como padrão para detecção do *Helicobacter pylori* com sensibilidade e especificidade de 95% e 98% respectivamente (BORODY et al., 1994; MADDOCKS, 1990; MARSHALL, 1994).

Acredita-se que a presença de grande número de neutrófilos e linfócitos torna a mucosa incompetente e incapaz de reagir ao *Helicobacter pylori*. Este grande número de neutrófilos e linfócitos é ocasionado por proteínas quimiotáticas que são liberadas pelo *Helicobacter pylori* (CRAIG et al., 1992; MARSHALL, 1994; MOONEY et al., 1991;

TYTGAT, 1992). Na tentativa de destruir a bactéria as células mononucleares liberam interleucina 2, fator de necrose tumoral e radicais livres de oxigênio, também liberados pelos neutrófilos. Todo processo inflamatório é ineficaz. O *Helicobacter pylori* produz superóxido dismutase e catalase que o protege dentro do vacúolo fagocitário do neutrófilo. A mucosa comprometida por este processo inflamatório crônico é capaz de secretar imunoglobulinas G e A (MARSHALL, 1994; TYTGAT, 1992). Desta maneira os anticorpos IgG e IgA podem ser medidos tanto com fixação do complemento com ELISA (Enzyme Linked Immunoabsorbent Assay) (CHAMBERLAIN e PEURA, 1990; FOX et al., 1989; HIRCHL et al., 1993; LAMBERT e McLEAN, 1989; MADDOCKS, 1990; MARSHALL, 1994; SCHNELL e SCHUBERT, 1989; TYTGAT, 1992). O imunoglobulina G é mais sensível e é o mais utilizado; porém, o imunoglobulina A por desaparecer precocemente após a erradicação do *Helicobacter pylori* é utilizado como controle (MARSHALL, 1994). Estes testes são atualmente os mais simples e mais práticos. Dispõe-se de testes para a realização em consultório médico com sensibilidade até 95% e especificidade de 80% (FOX et al., 1989; HIRCHL et al., 1993; MARSHALL, 1994). Em estudo prospectivo, HIRCHL e colaboradores demonstraram que a erradicação do *Helicobacter pylori* era seguida de uma diminuição contínua e significativa dos títulos de imunoglobulina G (HIRCHL et al., 1993).

Embora o *Helicobacter pylori* não seja visto como um microrganismo invasivo, estudos em microscopia eletrônica demonstraram esta bactéria presente no citoplasma das células epiteliais gástricas e nas células epiteliais duodenais que sofreram metaplasia gástrica de pacientes portadores de úlcera duodenal. Esta localização do *Helicobacter pylori* poderia justificar a recrudescência do processo infeccioso e não reinfecção como queiram afirmar alguns autores (BELL, 1991; EVANS et al., 1992; TYTGAT, 1992). Foi também observado que a alta atividade de linfócitos T na ausência de gastrite histologicamente ativa e do *Helicobacter pylori* ao exame histológico, pode indicar que a infecção não está resolvida e que a uma recrudescência está por vir (JASKIEWICZ et al., 1993).

4 MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

O estudo compõe-se de três grupos distintos de pacientes :

1. O grupo 1 consiste de 35 pacientes endoscopicamente normais porém com sintomas dispépticos encaminhados ao nosso serviço de endoscopia.
2. O grupo 2 consiste de 35 pacientes portadores de úlcera duodenal acompanhada ou não de gastrite.
3. O grupo 3 consiste de 18 pacientes submetidos à vagotomia gástrica proximal há mais de 10 anos, coletados de um grupo de 96 pacientes operados por um único cirurgião.

Os pacientes portadores de úlcera duodenal e síndrome dispéptica foram obtidos no Serviço de Video-endoscopia do Hospital Santa Cruz de Curitiba.

Todos os pacientes portadores de úlcera duodenal com história de tratamento prévio com antibióticos ou uso de bloqueadores não foram incluídos no estudo.

As lâminas contendo cortes histológicos representativos das biópsias gástricas foram obtidas a partir dos arquivos do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Santa Cruz, sob a responsabilidade do Centro de Patologia de Curitiba.

Síndrome dispéptica foi definido como possuindo dor, desconforto, queimação, náusea, vômitos ou outros sintomas em região epigástrica ou em abdômen superior. A duração deveria ser maior que 4 semanas com sintomas ocorrendo, no mínimo, 25% deste período. Não poderiam estar relacionados à exercícios e a doença orgânica localizada ou sistêmica que pudesse justificar a sintomatologia, com base em investigações clínicas, bioquímicas, endoscópicas, ultrassonográficas ou radiológicas.

Os grupos foram comparados em relação:

- ✓ Diferença histológica do grupo 3 em relação aos outros dois;
- ✓ Presença de infecção de *Helicobacter pylori* em cada grupo;
- ✓ Presença e intensidade de gastrite;
- ✓ Teste da urease em todos os pacientes.

4.1 TÉCNICA CIRÚRGICA

A técnica cirúrgica descrita, é a utilizada nos mesmos padrões até hoje, pelo serviço de Cirurgia do Aparelho Digestivo do Hospital Santa Cruz, sob a responsabilidade do Dr. João Batista Marchesini (MARCHESINI et al., 1975).

Todos os pacientes foram submetidos a anestesia geral balanceada.

A passagem de sonda nasogástrica foi utilizada como rotina e serviu para ajudar na fixação manual do estômago ao nível da grande curvatura, bem como no isolamento do esôfago abdominal.

Realizada incisão mediana que se estendia do apêndice xifóide até aproximadamente 3 cm abaixo da cicatriz umbilical.

Ao nível do apêndice xifóide era colocado afastador supra-púbico com tração cranial num ângulo de 45 graus através de atadura de crepe amarrada externamente ao campo cirúrgico em suporte de soro.

Com tração caudal do estômago na grande curvatura utilizando a mão direita, a mão esquerda passa através da porção avascular do omento menor, ao nível da incisura angular. A seguir fixava o feixe neurovascular da pequena curvatura entre os dedos e através de pertuito criado entre o feixe e a parede gástrica passava-se dreno tubular que servia como ponto de reparo.

Através do mesmo orifício criado na pequena curvatura entre o feixe neurovascular e a parede do estômago, era passado novo dreno tubular, porém desta vez envolvendo o estômago, criando-se outro ponto de reparo. A grande curvatura gástrica era também estendida através de pinçamento ao nível do corpo gástrico. Finalmente, um último ponto de reparo era posicionado através da dissecação digital do esôfago terminal com colocação de um terceiro dreno tubular (FIGURA 8 e FIGURA 9). O objetivo básico destes três pontos de fixação era de estender a superfície gástrica e visualizar melhor a entrada dos nervos e vasos na pequena curvatura no estômago evitando a lesão do nervo gástrico anterior.

Iniciava-se a seguir ligadura de todas as estruturas vasculares ou nervosas que penetram na pequena curvatura gástrica a partir de aproximadamente 7 cm proximalmente ao piloro. Anatomicamente estes elementos chegam à parede gástrica em dois folhetos

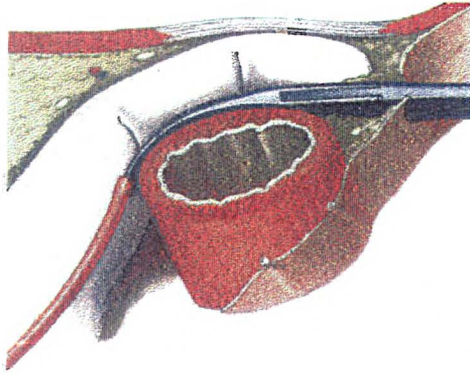


FIGURA 8 - Dissecção digital posterior do esôfago abdominal.

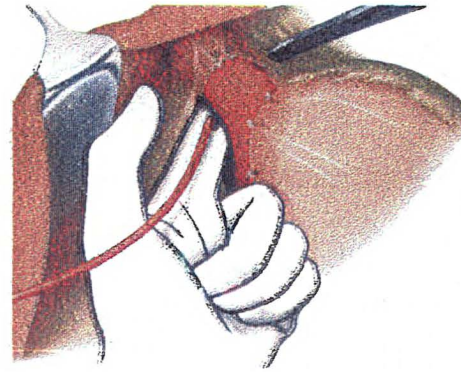


FIGURA 9 - Passagem do dreno tubular para fixação do esôfago.

distintos provindo do omento menor e a dissecção é executada nas duas camadas para garantir ligaduras o mais próximo do estômago e o mais distante dos nervos gástricos. Em se aproximando da junção esôfago-gástrica a dissecção era feita ao redor da cárdia, ainda preservando a continuidade nervosa dos troncos vagais e do feixe neurovascular que dirige-se livremente ao antro. Terminada a desconexão do estômago com os vasos e nervos, da incisura angular até o esôfago abdominal, pesquisava-se com gancho metálico eventuais filetes nervosos remanescentes na superfície da junção esôfago-gástrica (FIGURA 10).

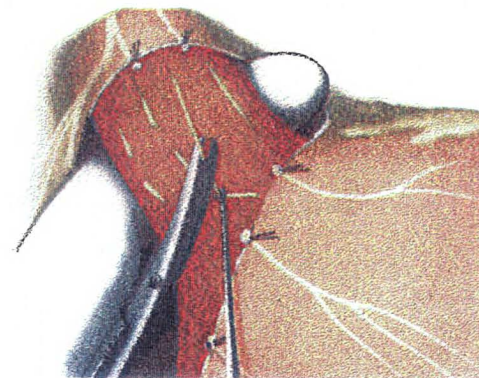


FIGURA 10 - Pesquisa de filetes nervosos remanescentes na junção esôfago-gástrica.

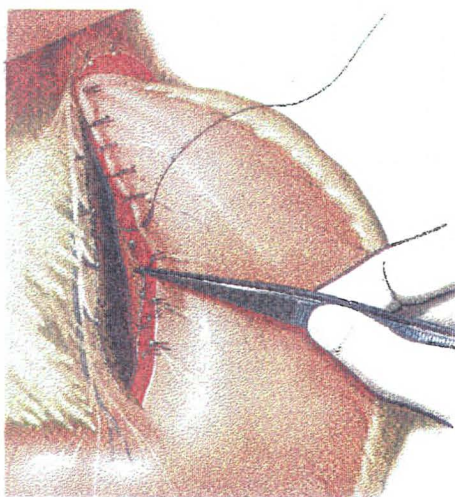


FIGURA 11 - Sutura da pequena curvatura entre os bordos da serosa.

A sutura da pequena curvatura entre os bordos da área descoberta de serosa era realizada de rotina com intuito de prevenir a necrose da pequena curvatura (FIGURA 11).

O fechamento do peritônio foi realizado em todos pacientes como rotina com fio de catgut cromado laçado número 2-0. A aponeurose fechada com pontos separados de algodão número 1 e a pele com pontos tipo Donatti de algodão número 2-0.

4.2 O EXAME ENDOSCÓPICO

Todos os pacientes foram orientados previamente sobre a seqüência do exame. Como preparo, tomaram em copo 30 ml de água e 30 gotas de dimeticona (Luftal®) diluídas com o objetivo de evitar a formação de bolhas durante o exame endoscópico.

Posteriormente foram sedados com 5mg de midazolam (Dormonid®) associado a 1ml de hioscina (Buscopan simples®) endovenoso. O paciente foi posicionado em decúbito lateral esquerdo. Após a colocação do bocal o exame endoscópico era iniciado.

Examinava-se minuciosamente o esôfago, estômago e duodeno. As classificações utilizadas para cada órgão foram as de M.U.S.E. (ARMSTRONG, 1994) para esofagite, Sidney para gastrites (CASTRO et al., 1993; MISIEWICZ et al., 1990) e a de Sakita (SAKITA, 1973) para presença de úlcera duodenal. Essas classificações são as utilizadas como rotina no Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Santa Cruz.

Durante a gastroscopia realizaram-se 4 biópsias do antro, sendo duas de parede anterior e duas de parede posterior para maior sensibilidade do exame (BAYERDÖRFER et al., 1993). Um quinto fragmento retirado do antro foi introduzido em meio semi-sólido de ágar com solução aquosa de vermelho fenol a 1% e uréia para teste de conversão. Os resultados foram comparados com a histologia.

Todas as biópsias foram conservadas em meio de formalina ácida a 10% e enviadas ao laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Santa Cruz, para estudo anatomopatológico rotineiro e pesquisa de *Helicobacter pylori*. Posteriormente foram reavaliadas pelo mestrando e revistas com o patologista co-orientador.

4.3 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO

A presença de gastrite e sua intensidade foram identificados na coloração de hematoxilina-eosina.

A gastrite crônica foi definida como aumento das células monomorfonucleares, células plasmáticas, linfócitos e histiócitos na lâmina própria com ou sem perda dos elementos glandulares e ausência de polimorfonucleares. Foi graduada em: discreta, quando o processo inflamatório envolvia somente a região foveolar da mucosa (FIGURA 13); moderada, quando o processo inflamatório envolvia a região foveolar estendendo-se até os elementos glandulares (FIGURA 12); e acentuada quando o processo inflamatório se estendia em profundidade além dos elementos glandulares; podendo ou não apresentar atividade inflamatória. Esta foi definida pela presença de neutrófilos localizados na lâmina própria ou no epitélio de revestimento das foveolas ou glândulas.

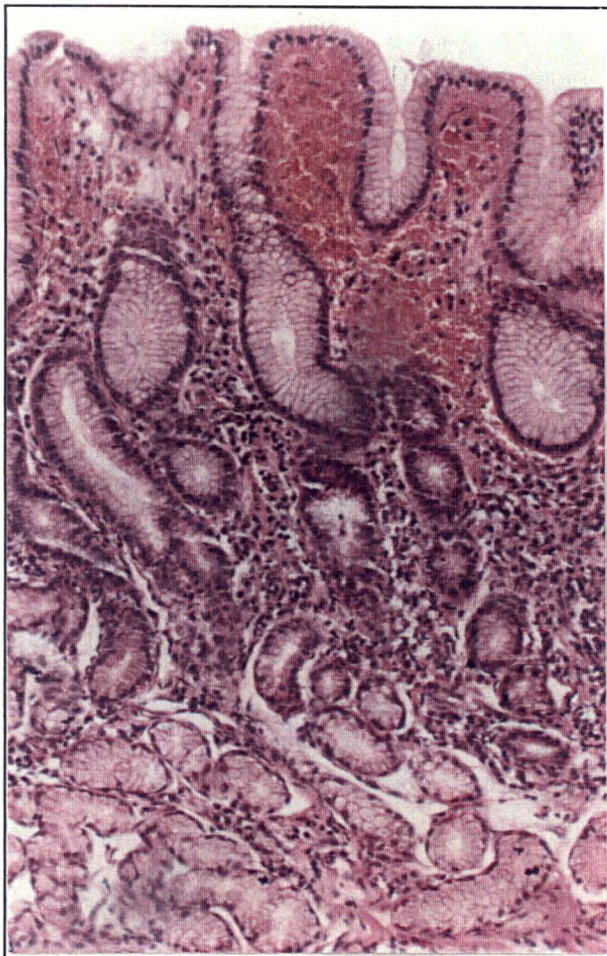


FIGURA 12- Fotomicrografia da mucosa gástrica tipo antral com epitélio foveolar de superfície e glândulas tipo pilóricas, preservados; presença de infiltrado linfo-plasmocitário no córion da mucosa (HE x 400). Gastrite crônica moderada sem atividade.

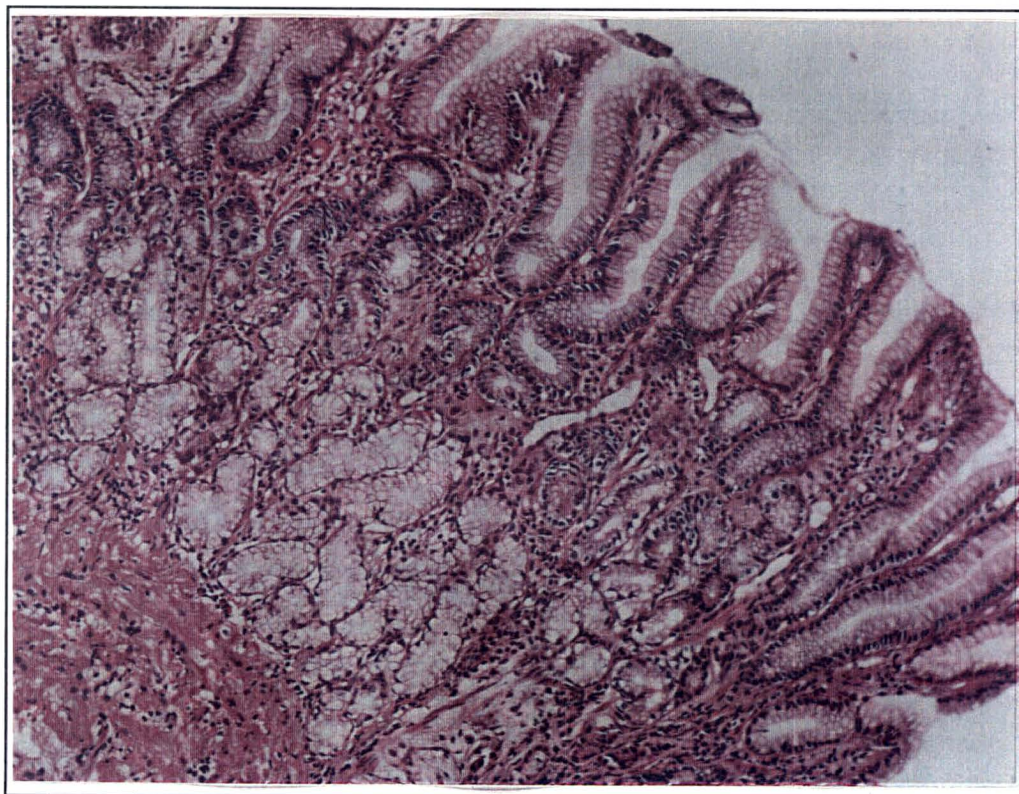


FIGURA 13 - Fotomicrografia de mucosa tipo antral com epitélio foveolar de superfície e glândulas tipo pilóricas preservados; presença de mínimo infiltrado linfocitário no córion da mucosa (HE x 100). Gastrite crônica mínima sem atividade.

O *Helicobacter pylori* foi identificado através de coloração específica de carbol-fucsina (FIGURA 14) como corpúsculo vermelho-púrpura em forma de S aberto com cerca de 3 micrômetros, localizado no muco gástrico do lúmen das foveolas ou sobre a superfície epitelial interfoveolar (FIGURA 15). A intensidade da infecção pelo *Helicobacter pylori* foi dividida em três graus: discreta (quando observadas esparsas bactérias, não sendo possível visualizá-las em todos os campos); moderada (visualização de bactérias passíveis de serem identificadas em todos os campos); acentuada (visualização em todos os campos de densa população bacteriana).



FIGURA 14 - Fotomicrografia do epitélio foveolar gástrico (carbol-fucsina x 400). Ausência de imagens características de *Helicobacter pylori*.

O carbol-fucsina é corante composto por 0,4g de fucsina básica, 2,0g de cristais de fenol, 4,0ml de álcool absoluto e 100 ml de água destilada.

O preparo das lâminas seguiram a seguinte seqüência:

1. Deparafinação;
2. Hidratação;
3. Água destilada;
4. Imersão em solução de carbol-fucsina durante 5 minutos;
5. Lavagem com água destilada;
6. Rápida descoloração em acetona durante 1 a 1,5 minutos;
7. Imersão em acetona adicionada ao xilol;
8. Imersão em xilol;
9. Montagem da lâmina.

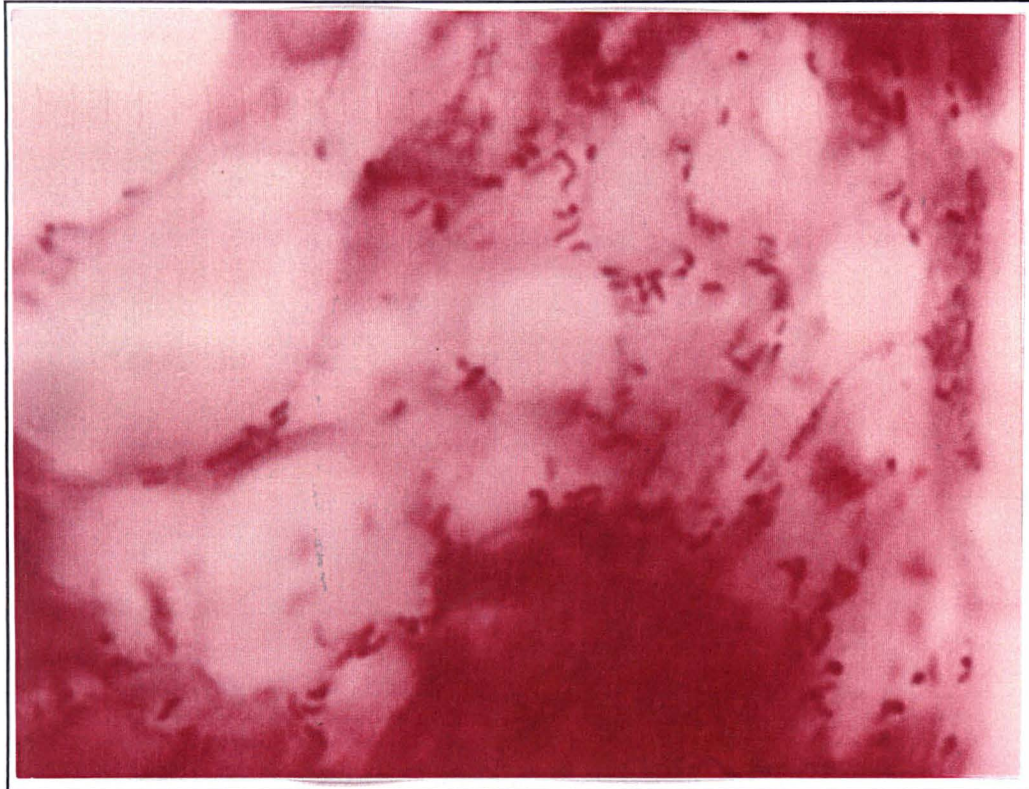


FIGURA 15 - Fotomicrografia do muco gástrico sobre o epitélio de superfície (carbolfucsina x 1000). Notar a presença de bacilos sinuosos, cerca de 3 micrômetros, em grande quantidade. Aspecto histoquímico característico do *Helicobacter pylori*.

- a. Todas as biópsias foram submetidas a reavaliação histológica pelo mestrando, com posterior correlação com o patologista co-orientador. Observou-se o número de fragmentos, tipo de mucosa, a presença ou não de reação inflamatória, metaplasia intestinal, displasia e *Helicobacter pylori* (FIGURA 16).
- b. Todas as lâminas foram reexaminadas em 400 aumentos com observação minuciosa das fovéolas na tentativa de identificar a presença do *Helicobacter pylori* nas colorações de hematoxilina-esosina e carbolfucsina. A presença da bactéria só foi confirmada com a visualização de elemento em formato de S aberto. Grânulos ou corpúsculos com a mesma coloração porém de formato incomum foram descartados.

Paciente: _____	Lâmina: _____
Histológico : HE (hematoxilina- eosina)	
1. Número de fragmentos: ____	
2. Tipo de mucosa: cárdia: __ oxíntica: __ mista: __ antro: __	
3. Reação inflamatória:	
a. Linfoplasmocitária (gastrite crônica sem atividade): __	
b. Linfoplasmocitária com exocitose neutrofílica e/ou muco depletado (gastrite crônica com sinais de atividade histológica): __	
c. Erosão: __	
4. Metaplasia intestinal: __	
a. Com atrofia glandular (gastrite crônica atrófica): __	
5. Displasia: __	
Carbol-fucsina	
1. ausente: __	
2. presente: __	

FIGURA 16 - Protocolo preenchido durante a interpretação histológica das lâminas

4.4 TESTE DA UREASE

O teste da urease no qual foi imerso um dos fragmentos é produzido pela LABORCLIN e foi denominado TUPF® (Teste de Urease Pré-Formada) e apresenta a seguinte composição: ágar-ágar, fosfato de sódio dibásico (0,1779g por 100ml) que consiste em uma solução tampão para manutenção do pH constante em 7; uréia (2,0 g por 100ml) a qual deve ser convertida em amônia na presença de urease produzida pelo *Helicobacter pylori*; azida sódica a 10% (0,2ml por 100ml). A azida sódica foi empregada em substituição aos antibióticos pois atua na cadeia de oxigenação das bactérias não permitindo a proliferação destas em ágar; e solução aquosa de vermelho fenol a 1%, utilizado como marcador de pH, que inicialmente sem coloração, adquire uma coloração violácea na presença de pH básico.

Uma vez depositado o fragmento em seu interior, um intervalo máximo de 24 horas era aguardado para sua interpretação. O exame era considerado positivo se o ágar se tornasse de coloração violácea (FIGURAS 17 e 18).

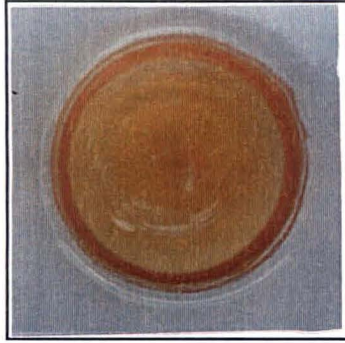


FIGURA 17 - Teste da urease negativo.

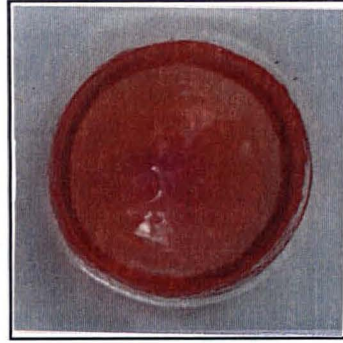


FIGURA 18 - Teste da urease positivo.

4.5 ESTUDO ESTATÍSTICO

Foi utilizado o teste exato de Fischer para avaliação da significância estatística em cada grupo comparando-se a presença de *Helicobacter pylori* nos distintos grupos, sendo que se considerou o teste bilateral na hipótese do grupo de pacientes operados ser igual aos pacientes portadores de úlcera duodenal, e unilateral para a hipótese dos grupos com úlcera duodenal e operados serem diferentes do grupo de pacientes com síndrome dispéptica.

Para o teste de urease, calculou-se a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo e a acurácia.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM RELAÇÃO A PRESENÇA DO *HELICOBACTER PYLORI*

A presença do *Helicobacter pylori* foi estudada distintamente em cada grupo conforme a sua quantidade (TABELA 1), e comparada entre eles. A quantidade do *Helicobacter pylori* como referido anteriormente foi dividida em discreta, moderada e acentuada. No grupo de pacientes operados observou-se 4 (22,22%) casos de discreta, 7 (37,89%) de moderada e 4 (22,22%) de acentuada, ainda ocorreram 3 casos em que não havia sinais do *Helicobacter pylori*. Para o grupo de pacientes com úlcera duodenal observou-se 6 (17,14%) de casos em que apresentavam quantidade discreta, 15 (42,86%) de moderada quantidade e 6 (17,14%) casos em grande quantidade. Neste último grupo 8 (22,86%) pacientes não apresentaram sinais de *Helicobacter pylori* nas lâminas examinadas. No terceiro grupo de pacientes com síndrome dispéptico, observaram-se 4 (11,43%) casos de pacientes com quantidade discreta; 4 (11,43%) casos com quantidade moderada; e 9 (25,71%) com grande quantidade de bactérias à microscopia. Dezoito pacientes (51,43%) deste último grupo não apresentavam indícios de infecção pelo *Helicobacter pylori*.

As proporções de pacientes com bactérias estimadas com base no experimento foram de 0,8333 para o grupo de pacientes operados, 0,7714 para os pacientes com úlcera duodenal e de 0,4857 para o grupo de pacientes com síndrome dispéptico (GRÁFICO 1). Quando aplicado o teste exato de Fischer para comparar, os grupos foram divididos em três hipóteses:

$$\begin{aligned}
 H_{01}: P_{v_{gp}} &= P_{ud} \\
 H_{1.1}: P_{v_{gp}} &< P_{ud} \\
 H_{1.2}: P_{v_{gp}} &> P_{sd} \\
 H_{1.3}: P_{ud} &> P_{sd} \\
 H_{02}: P_{v_{gp}} &= P_{sd} \\
 H_{03}: P_{ud} &= P_{sd}
 \end{aligned}$$

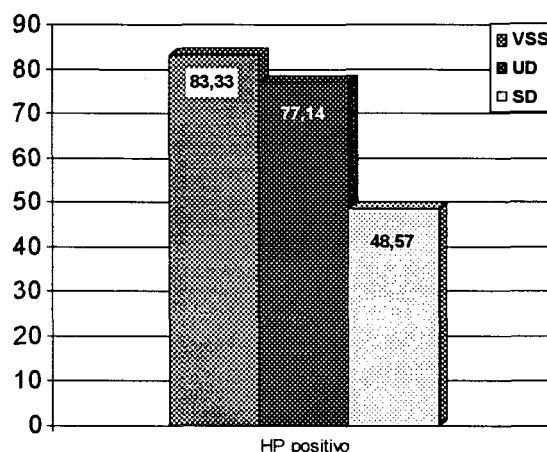
H_{01} admite que o grupo operado e o grupo com úlcera duodenal são semelhantes em relação à infecção pelo *Helicobacter pylori* e maior em relação aos pacientes com síndrome dispéptica; H_{02} que o grupo operado é semelhante ao grupo com síndrome dispéptica e, H_{03} que o grupo com úlcera duodenal é igual ao grupo com síndrome dispéptica.

Os valores de p para os testes foram de 0,7300 para H_{01} , 0,0138 para H_{02} e 0,0125 para H_{03} . Desta forma, não foi rejeitado H_{01} no nível de 5% de significância, rejeitando-se H_{02} e H_{03} neste mesmo nível. Estes resultados comprovam que os grupos de pacientes operados há mais de dez anos e os pacientes portadores de úlcera duodenal apresentam a mesma probabilidade de infecção pelo *Helicobacter pylori* e ambos são diferentes do grupo de pacientes com sintomas dispépticos.

TABELA 1
Intensidade da Infecção pelo *Helicobacter pylori* por grupo estudado

Grupos	Intensidade da Infecção pelo <i>Helicobacter pylori</i>			
	Discreta	Moderada	Acentuada	Ausente
Grupo VGP %	4 22,22%	7 38,89%	4 22,22%	3 16,67%
Grupo UD %	6 17,14%	15 42,86%	6 17,14%	8 22,86%
Grupo SD %	4 11,43%	4 11,43%	9 25,71%	18 51,43%

GRÁFICO 1
Presença do *Helicobacter pylori* em cada grupo estudado



5.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS EM RELAÇÃO À INTENSIDADE DA GASTRITE

No grupo de pacientes operados observou-se 7 (38,89%) pacientes com grau discreto, 7 (38,89%) com grau moderado e 2 (11,11%) com grau acentuado de gastrite. Ocorreram 2 (11,11%) casos sem sinais histológicos de gastrite. O grupo de pacientes com úlcera duodenal apresentou gastrite em 100% dos casos sendo: 17 (48,57%) em grau discreto, 16 (45,71%) com grau moderado e 2 (5,71%) com grau acentuado. No grupo de pacientes com síndrome dispéptica evidenciaram-se 14 (40%) com grau discreto, 10 (28,57%) pacientes com grau moderado e 2 (5,71%) com gastrite acentuada. Em 9 (25,71%) pacientes não havia sinais de gastrite (TABELA 2) (GRÁFICO 2).

A gastrite em atividade foi encontrada em 55 % no grupo de pacientes operados, 51% no grupo de pacientes com úlcera duodenal e 40 % no grupo de pacientes com síndrome dispéptica (FIGURA 19).

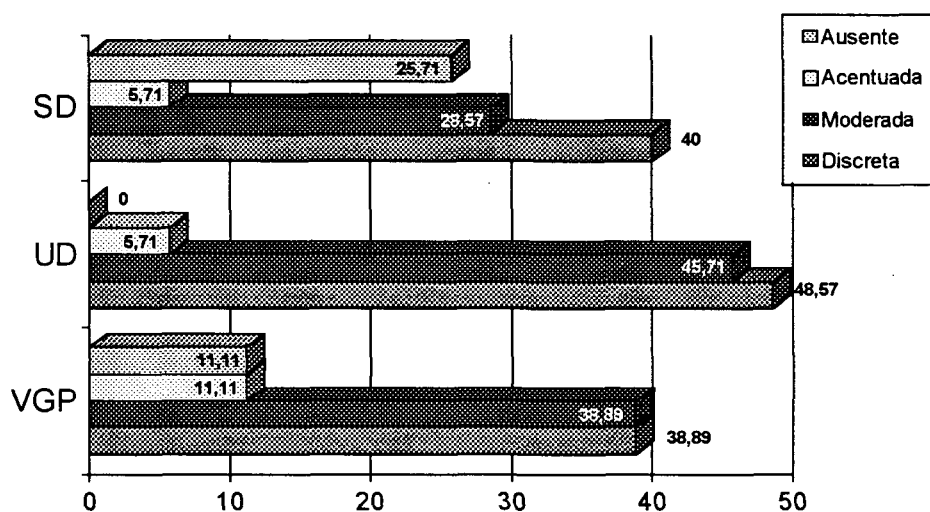
Como achado isolado observou-se a metaplasia intestinal em 16,6% dos pacientes operados, 2,8% dos pacientes portadores de úlcera duodenal e em 11,4% dos pacientes com síndrome dispéptica.

TABELA 2
Intensidade da gastrite em cada grupo

Grupo	Intensidade da Gastrite			
	Discreta	Moderada	Acentuada	Ausente
VGP	7	7	2	2
%	38,89%	38,89%	11,11%	11,11%
UD	17	16	2	-
%	48,57%	45,71%	5,71%	-
SD	14	10	2	9
%	40%	28,57%	5,71%	25,71%

SD = síndrome dispéptico; UD = úlcera duodenal; VGP = vagotomia gástrica proximal.

GRÁFICO 2
Presença da gastrite em cada grupo estudado



SD = síndrome dispéptico; UD = úlcera duodenal; VGP = vagotomia gástrica proximal

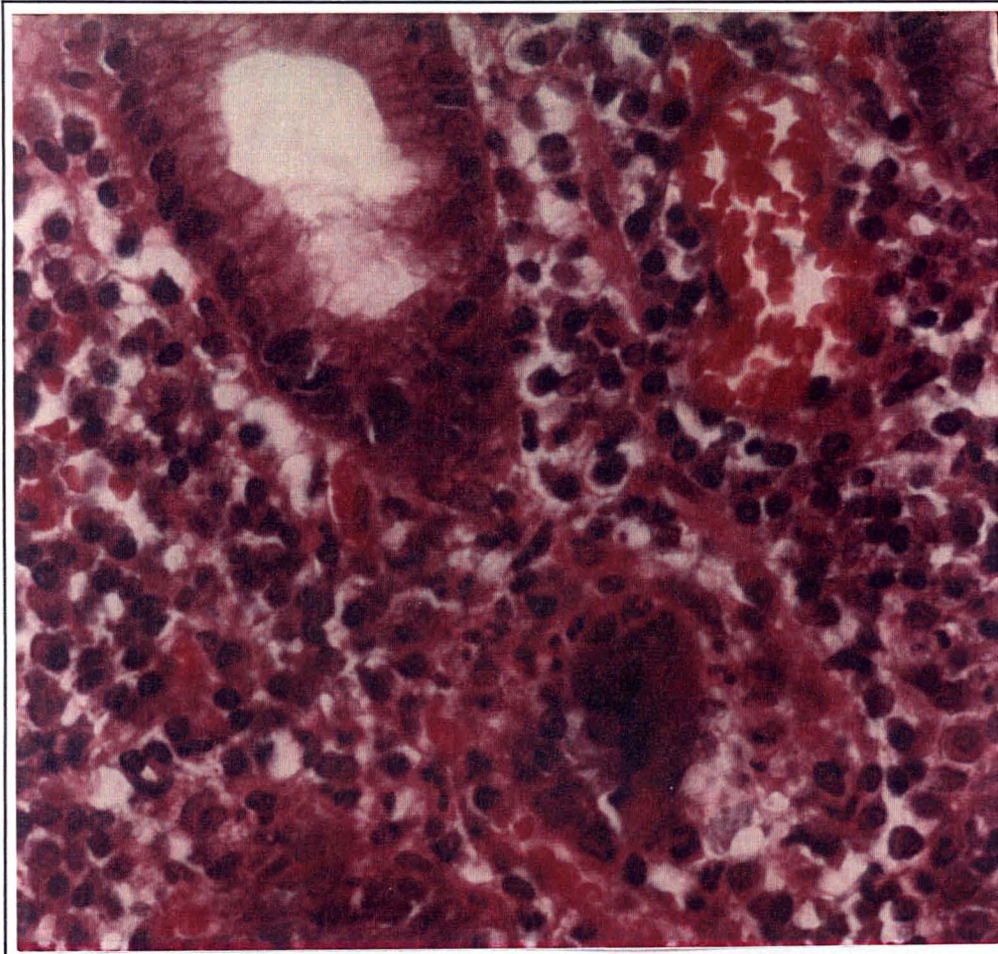
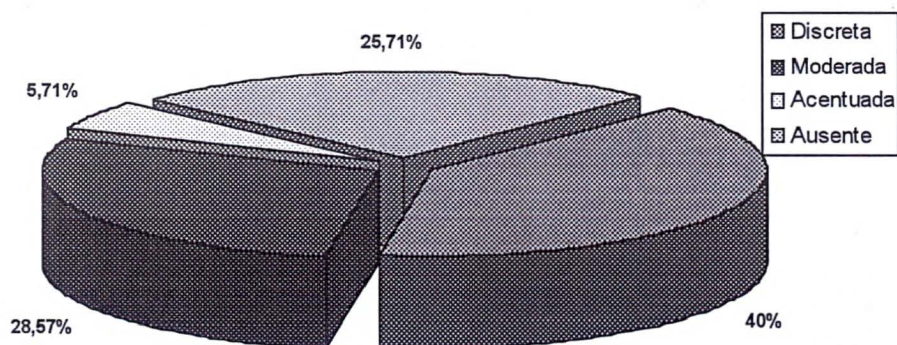


FIGURA 19 - Fotomicrografia com detalhe de cripta gástrica; perda da mucoprodução do epitélio foveolar e núcleos hipertróficos. Infiltrado linfo-plamocitário denso no córion e presença de neutrófilos, com degeneração do epitélio criptônico na profundidade (HE x 400). Gastrite crônica antral acentuada com sinais histológicos de atividade.

GRÁFICO 3

Intensidade da gastrite encontrado no grupo com síndrome dispéptico



5.3 TESTE DA UREASE

A mudança de coloração demonstrando a presença do *Helicobacter pylori*, foi comparada com os resultados observados no estudo anatomopatológico. O teste apresentou sensibilidade de 86,44%; especificidade de 100%, valor preditivo positivo de 100%; valor preditivo negativo de 78,38%; acurácia de 90,91%.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Em 1983 através de pesquisas, Marshall e colaboradores relataram uma forte associação entre uma bactéria espiralada encontrada na mucosa antral, semelhante ao *Campilobacter*, e a gastrite. Posteriormente esta mesma bactéria, já denominada *Helicobacter pylori*, foi associada à úlcera duodenal por vários autores, associação esta que varia entre 90 e 100% (BORODY et al., 1991; CHAMBERLAIN e PEURA, 1990; JASKIEWICZ et al., 1993; LAMERS, 1992; MARSHALL, 1994; McCOLL et al., 1993; McCOLL et al., 1991 ; RANSOHOFF, 1993; TOLENTINO e FAIFER, 1994).

BORODY e colaboradores em 1991 relataram uma incidência de *Helicobacter pylori* em 94% de seus doentes com úlcera duodenal, sendo que o grupo restante era composto de pacientes que faziam uso de anti-inflamatórios não esteróides e antibióticos. Apenas um paciente apresentava história de úlcera péptica de longa data com *Helicobacter pylori* negativo e sem história prévia de uso de antibióticos ou anti-inflamatórios não esteróides (BORODY et al., 1991). A única diferença encontrada entre pacientes com úlcera duodenal idiopática e pacientes com infecção pelo *Helicobacter pylori*, foi que o primeiro grupo apresentava tempo de esvaziamento gástrico significativamente menor (McCOLL et al., 1991).

Para se poder justificar a associação entre o *Helicobacter pylori* e a úlcera duodenal, várias teorias foram propostas. A mais aceita atualmente é a proposta por WYATT em 1984 que ordenou seqüência de eventos na qual pacientes infectados por *Helicobacter pylori* apresentando hiperacidez gástrica levariam a formação de uma duodenite reacional a qual daria origem a áreas de metaplasia gástrica. O resultado deste processo inflamatório crônico com atividade seria a diminuição da resistência da mucosa levando a duodenite erosiva e por fim à ulceração (MADDOCKS, 1990; NOACH et al., 1993; TOLENTINO e FAIFER, 1994; TYTGAT, 1992; WYATT, 1989).

NOACH e colaboradores, em 1993 em estudo prospectivo, demonstraram que a erradicação do *Helicobacter pylori* não diminuiu a quantidade de áreas de metaplasia gástrica duodenal e que as áreas de metaplasia estariam associadas mais ao estímulo da secreção ácida basal do estômago do que à infecção com o *Helicobacter pylori*. Este dado foi comprovado através de estudo demonstrando que as áreas de metaplasia estão diminuídas em pacientes submetidos à vagotomia gástrica proximal independente da infecção do *Helicobacter pylori* (NOACH et al., 1993).

Em 1987 JONHSTON e colaboradores biopsiaram a mucosa antral de 61 pacientes submetidos a vagotomia por úlcera duodenal. Vinte e sete pacientes (44,26%) haviam sido submetidos à vagotomia gástrica proximal. Compararam este grupo com 75 pacientes com úlcera duodenal não tratada. Os resultados demonstraram infecção pelo *Helicobacter pylori* em 96% nos pacientes com úlcera duodenal, 71% nos vagotomizados e 67% para o grupo de pacientes submetidos a vagotomia gástrica proximal (JONHSTON et al., 1987).

FRIESS e colaboradores em 1990, em estudo prospectivo, submeteram 11 pacientes a vagotomia gástrica proximal com confirmação histológica, cultura e teste de urease mostrando-se positivos para o *Helicobacter pylori*. Duas semanas após a cirurgia foram realizados novos testes e estes demonstraram que 8 pacientes dos 11, isto é 72%, ainda apresentavam infecção pelo *Helicobacter pylori* (FRIESS et al., 1990).

Em 1991 Guerre e colaboradores realizaram biópsias em estômagos operados. Dentre os grupos estudados haviam 10 casos de vagotomia gástrica proximal sem recidiva nos quais foram detectados 8 (80%) com infecção por *Helicobacter pylori*. Na discussão apresentou revisão de dez publicações entre 1988 e 1990 referentes a infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes submetidos a vagotomia gástrica proximal, observou 44 casos em 56, ou seja 78,5% apresentavam infecção pelo *Helicobacter pylori*, dados semelhantes aos encontrados neste estudo (GUERRE et al., 1991). Outro dado referido por Guerre e outros autores foi a presença de gastrite em todos os pacientes estudados (GUERRE et al., 1991; JOHNSTON e REED, 1987; GILLESPIE, 1982).

Em nosso estudo procuramos correlacionar a presença do *Helicobacter pylori* e a úlcera péptica duodenal através de estudo histológico comparando fragmentos da mucosa antral de pacientes submetidos à vagotomia gástrica proximal, pacientes com úlcera duodenal e pacientes com síndrome dispéptico endoscopicamente normais. O índice de infecção encontrado no grupo de pacientes operados foi de 83,33%, nos portadores de úlcera duodenal de 77,14% e nos pacientes portadores de síndrome dispéptico de 48,57%. Constatamos que não existe diferença estatisticamente significativa ($p=0,73$) entre o grupo de pacientes operados e o grupo de pacientes ulcerosos; diferença estatisticamente significativa constatada, $p=0,0138$ e $p=0,0125$ respectivamente, entre os dois grupos supracitados e os pacientes com síndrome dispéptico.

Em nosso estudo presença de gastrite foi verificada em 100% dos pacientes portadores de úlcera duodenal, 88,9% dos pacientes submetidos à cirurgia e em 64% dos pacientes com síndrome dispéptico. A nossa casuística chama atenção para a quantidade

de pacientes dispépticos com gastrite. Observamos que 65,71% deles se encontram entre a ausência e o grau discreto de gastrite (GRÁFICO 3). Este dado pode ser justificado pelo fato de que macroscopicamente processo inflamatório discreto pode não ser detectado. Outro dado interessante é o de encontrarmos gastrite em 100% dos pacientes portadores de úlcera duodenal sendo que apenas 77,14 % destes apresentavam infecção pelo *Helicobacter pylori*.

Permanece questionável e conflitante na literatura a hipótese de que o *Helicobacter pylori* esteja ligado ao síndrome dispéptico. Não há dúvidas de que este microrganismo isoladamente não é suficiente para causar a sintomatologia, já que inúmeras pessoas infectadas jamais desenvolveram sintomas e muitos são os dispépticos sem infecção pelo *Helicobacter pylori* (PASSOS et al., 1993). Porém, Patchett e colaboradores em 1991 em estudo prospectivo demonstraram que pacientes com síndrome dispéptica apresentando infecção pelo *Helicobacter pylori* após a sua erradicação reduzem grandemente os sintomas (PATCHETT et al., 1991). Peterson e colaboradores encontraram um índice de 46 % de infecção por *Helicobacter pylori* em voluntários assintomáticos (PETERSON et al., 1993). Neste estudo observou-se um índice semelhante no grupo de pacientes com síndrome dispéptica.

A utilização do teste da urease para o diagnóstico imediato mostrou-se bastante eficaz em nosso estudo sendo que o teste apresentou uma sensibilidade, especificidade (MARSHALL, 1994).

No presente estudo observamos que os pacientes submetidos à vagotomia gástrica proximal apresentaram um índice de infecção por *Helicobacter pylori* semelhante ao grupo de pacientes portadores de úlcera duodenal, fato que comprova que a vagotomia gástrica proximal não modifica a evolução natural da gastrite pelo *Helicobacter pylori*, porém modifica a história natural da úlcera duodenal.

Outro dado que chama a atenção, é que mesmo endoscopistas experientados devem sempre comprovar o seu diagnóstico de normalidade da mucosa através da confirmação histológica.

E finalmente que a confirmação histológica do *Helicobacter pylori* é necessária apenas nos casos em que o teste de urease é negativo.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

1. Os pacientes submetidos à vagotomia gástrica proximal por úlcera péptica duodenal há mais de dez anos apresentam um índice de infecção pelo *Helicobacter pylori* estatisticamente similar aos pacientes com úlcera duodenal sem tratamento prévio;
2. Pacientes com síndrome dispéptico apresentam freqüente gastrite microscópica, assim como, um índice importante de infecção pelo *Helicobacter pylori*, ambos demonstrados nos estudos histológicos;
3. A biópsia gástrica torna-se imperiosa na identificação da gastrite em pacientes que o exame endoscópico é de aspecto normal devido a alta incidência da mesma ao exame microscópico;
4. A confirmação histológica do *Helicobacter pylori* é necessária apenas nos casos em que o teste de urease é negativo;
5. A vagotomia gástrica proximal modifica a história natural da úlcera péptica duodenal a despeito da presença do *Helicobacter pylori*.

REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALAM, K.; SCHUBERT, T. T.; BOLOGNA, D.S.; MA, K.C. Increased density of *Helicobacter pylori* on antral biopsy is associated with severity of acute and chronic inflammation and likelihood of duodenal ulceration. *The Am. J. of Gastroenterol.*, 8 (4) : 424-428, 1992.
- AMDRUP, E. ; JENSEN, H.E. Selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum. *Gastroenterol.*, 59(4): 522-527, 1970.
- _____; JENSEN, H.E.; JOHNSTON, D. Clinical results of parietal cell vagotomy (highly selective vagotomy) 2-4 years after operation. *Ann. Surg.* 180:279-284, 1974.
- ANDERSEN, D. Prevention of Ulcer Recurrence - Medical vs surgical treatment. The Surgeons View. *Scand. J. Gastroenterol.* suppl 110, 89-92, 1985.
- ARQUIOLA, E.; GUERRA, D.G.; MONTIEL, L. *In la úlcera gastroduodenal - história de una enfermedad*. Ediciones Doyma, 1987.
- ARMSTRONG, D. Reflux Disease and Barret's oesophagus. *Endoscopy* 26: 9-19, 1994.
- BARROSO, F.; ORNELLAS FILHO, A. Inquérito Nacional sobre vagotomia superseletiva - revisão de 3515 casos. *Rev. do Col. Bras. de Cir.* 2(1), 23-34, 1980.
- BAYERDÖRFFER, E.; MANNES, G.A.; SOMMER, A.; HÖCHTER, W.; WEINGART, J.; HATZ, R.; LEHN, N.; RUCKDESCHEL, G.; DIRSCHEDL, P.; STOLTE, M. Long term follow-up after eradication of *Helicobacter pylori* with a combination of omeprazol and amoxacylin. *Scand. J. Gastroenterol.* 28 suppl 196:19-25, 1993.
- BELL, G.D. Anti-*Helicobacter pylori* therapy : clearance , elimination, or eradication? *The Lancet* 337(2): 310-311, 1991.
- BLACKETT, R.L. AND JOHNSTON, D. Recurrent ulceration after highly selective vagotomy for duodenal ulcer. *Br. J. Surg.* 68:705-710, 1981.

- BORODY, T.J.; GEORGE, L.L.; BRANDL, S.; ANDREWS, P.; OSTAPOWICZ, N.; HYLAND, L.; DEVINE, M. *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *The Am. J. of Gastroenterol.* 86(9): 1154-1157, 1991.
- _____; ANDREWS, P.; MANCUSO, N.; MCCAULEY, D.; JANKIEWICZ, E.; FERCH, N.; SHORTIS, N.P.; BRANDL, S. *Helicobacter pylori* reinfection rate, in patients with cured duodenal ulcer. *The Am. J. of Gastroenterol.* 89(4): 529-532, 1994.
- BURGE, H.; VANE, J.R. Method of testing for complete nerve section during vagotomy. *BMJ*: 615-618, 1958.
- BUSMAN, D.C.; VOLOVICS, A.; Munting, J.D.K. Recurrence rate after highly selective vagotomy. *World J. Surg.* 12: 217-223, 1988.
- CASELLI, M.; ALEOTTI, A.; BOLDRINI, P.; RUINA, M.; ALVISI, V. Ultrastructural patterns of *Helicobacter pylori*. *Gut* 34:1507-1509, 1993.
- CASTRO, L.P.; COELHO, L.G.V.; PASSOS, M.C.F. *Helicobacter pylori* e gastrite. Associação ou causação? *Rev. Bras. de Med. - Gastroenterologia* 50 (suppl): 43-59, set., 1993.
- CHAMBERLAIN, C.E.; PEURA, D.A. *Campylobacter (Helicobacter) pylori* - is peptic disease a bacterial infection? *Arch. Intern. Med.* 150: 951-955, 1990.
- CHISHOLM, E.M.; RAIMES, S.A.; LEONG, H.T.; CHUNG, S.C.S.; LI, A.K.C. Proximal gastric vagotomy and anterior seromyotomy with posterior truncal vagotomy assessed by the endoscopic congo red test. *Br. J. Surg.* 80: 737-739, 1993.
- CLAUSEN, M.R.; FRANZMANN, M.B.; HOLST, C.; SORENSEN, T.I.A.; CHRISTOFFERSEN, P.; MATZEN, P.; KRAG, E. AND THE HVIDOVRE ULCER PROJECT GROUP. Longitudinal study of influence of *Helicobacter pylori* on current risk of duodenal ulcer relapse. *Scand.J. Gastroenterol.* 27:421-426, 1992.
- CRAIG, P.M.; TERRITO, M.C.; KARNES, W.E.; WALSH, J.H. *Helicobacter pylori* secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. *Gut* 33: 1020-1023, 1992.
- DANI, R.; CASTRO, L.P. Úlceras pépticas gastroduodenal : aspectos clínicos. *In Gastroenterologia Clínica*. Editora GUANABARA KOOGAN, 35: 425-460, 1988.
- DIAL, E.J.; HALL, L.R.; ROMERO An explanation for enhanced gastrin response to a meal in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol.* 106,4(2suppl.):70, 1994.
- DONAHUE, P.E.; YOSHIDA, J.; RICHTER, H.M.; BOMBECK, T.; NYHUS, L.M.; MAROSKE, D.; THON, K.P.; ROEHER, H.D. Can the use of an endoscopic Congo red test decrease the incidence of incomplete proximal gastric vagotomy? *Gastrointesti. endosc.* 33(6): 427-431, 1987.
- EVANS, D.G.; EVANS, D.J.; GRAHAM, D.Y. Adherence and internalization of *Helicobacter pylori* by Hep-2 cells. *Gastroenterol.* 102: 1557-1567, 1992.
- FERGUSON, D.J.; BILLINGS, H.; SWENSEN, D.; and HOOVER, G. Segmental gastrectomy with innervated antrum for duodenal ulcer: results at one to five years. *Surgery* 47:548, 1960.

- FOX, J.G.; CORREA, P.; TAYLOR, N.S.; ZAVALA, D.; FONTHAM, E.; JANNEY, F.; RODRIGUEZ, E.; HUNTER, F.; DIAVOLITSIS, S. *Campylobacter pylori*-associated gastritis and immune response in a population at increased risk of gastric carcinoma. *The Am. J. of Gastroenterol.* 84(7): 775-781, 1989.
- FRIESS, H.; BÜCHLER, M.; MALFERTHEINER, P.; FLOCK, F.; STANESCU, A.; BACZAKO, K.; BEGER, H.G. Effect of selective proximal vagotomy on *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterol.* 98(5): part 2, A46, 1990.
- GILLESPIE, I.E. When vagotomy fails. *BMJ.* 284(6332), 1815-16, 1982.
- GOLIGHER, J.C.; HILL, G.L.; KENNY, T.E.; NUTTER, E. Proximal gastric vagotomy without drainage for duodenal ulcer : results after 5-8 years. *Br. J. Surg.* 65: 145-151 , 1978.
- GRAHAM, D.Y.; KLEIN, P.D.; EVANS, D.J. *Campylobacter pyloridis* detected by the 13C - urea test . *Lancet* i:1174-1177, 1987.
- GRASSI, G. A new test for complete nerve section during vagotomy. *Br. J. Sug.* 58(3): 187-189, 1971.
- GRIFFITH, C.A.; and HARKINS, H.N. Partial gastric vagotomy: an experimental study. *Gastroenterol.* 32:96, 1957.
- GUERRE, J. ; CHAUSSADE, M. ; TULLIEZ, M. ; GAUDRIC, M.; ZONE , A. *Helicobacter pylori* estomac opéré. *Ann. Chir.* 10: 905-908, 1991.
- HILL, G.L.; BARKER, M.C.J. Anterior highly selective vagotomy with posterior truncal vagotomy: a simple technique for denervating the parietal cell mass. *Br. J. Surg.* 65: 702-705, 1978.
- HIRCHL, A.M.; BRANDSTÄTTER, G.; DRAGOSICS, B.; HENTSHEL, E.; KUNDI, M.; ROTTER, M.L.; SCHÜTZE, K.; TAUFER, M. Kinetics of specific IgG antibodies for monitoring the effect of anti-*Helicobacter pylori* chemotherapy. *The Journal of Infections Disease* 168:763-766, 1993.
- JASKIEWICZ, K.; LOUW, J.A.; MARKS, I.N. Local cellular immune response by antral mucosa in patients undergoing treatment for eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig. Dis. and Scien.* 38(5): 937-943, 1993.
- JOHNSTON , D.; WILKINSON, A.R. Highly selective vagotomy without a drainage procedure in the treatment of duodenal ulcer. *Br. J. Surg.* 57(4): 289-296, 1970.
- _____; AXON, A.T.R. Highly selective vagotomy for duodenal ulcer: the clinical results after 10 years. *Br. J. Surg.* 66:874, 1978.
- _____; BLACKETT, R. A New look at selective vagotomies. *The Am. J. of Surg.*, vol.156, nov., 1988.
- JOHNSTON, B.J.; REED, P.I.; ALIMM, H. *Campylobacter*-like organisms in duodenal and antral endoscopic biopsies: relationship to inflammation. *Gut* 27: 1132-1137, 1986.
- _____; REED, F.I.; ALI, M.H. The effect of vagotomy on *Campylobacter pylori* . *Gut* 288: A1410, 1987.

- KANG, J.Y.; WEE, A. *Helicobacter pylori* and gastric output in peptic ulcer disease. *Dig. Dis. and Scien.* 36(1): 5-9, 1991.
- LAMBERT, J.R.; McLEAN, A.J. Pathogenicity of *Campylobacter pylori* in the upper gastrointestinal tract - implications for modern therapy. *The Med. J. of Austral.* 151: 120-121, 1989.
- LAMERS, C.B.H.W. Gastric secretory abnormalities in duodenal ulcer: primary or secondary to *Helicobacter pylori* infection? *Scand. J. Gastroenterol.* 27 suppl 194: 99-103, 1992.
- MacINTYRE, I.M.C.; MILLAR, A.; SMITH, A.N.; SMALL, W.P. Highly selective vagotomy 5-15 years on *Br. J. Surg.* 77: 65-69, 1990.
- McNULTY, C.A.M.; WISE, R. rapid diagnosis of *Campylobacter* - associated gastritis. *Lancet* i:1443-1444, 1985.
- MADDOCKS, A.C. *Helicobacter pylori* (formerly *Campylobacter pyloridis/pylori*) 1986-1989: a review. *J. Clin.Pathol.* 43: 353-356, 1990.
- MANTZARIS, G.J.; HATZIS, A.; TAMVAKOLOGOS, G.; PETRAKI, K.; SPILIADES, C.; TRIADAPHYLLOU, G. Prospective, randomized, investigator-blind trial of *Helicobacter pylori* infection treatment in patients with refractory duodenal ulcers. Healing and long-term relapse rates. *Dig. Dis. and Scien.* 38(6): 1132-1136, 1993.
- MARCHESINI, J.B.; MOURA, C.J.; PINHO, R.V.; MALAFAIA, O. Vagotomia superseletiva no tratamento cirúrgico da úlcera péptica duodenal crônica. *R. Méd. Paraná* 35 (2):67-70, 1975.
- _____; MARCHESINI, J.C.; BRENNER, S.; MALAFAIA, O. Complicações das vagotomias superseletivas in *Gastroenterologia*, Editora MEDSI, 7: 75-81, 1986.
- MARSHALL, B.J. *Helicobacter pylori*. *The Am. J. of Gastroenterol.* 89(8): S116-S128, 1994.
- McCOLL, K.E.L.; FULLARTON, G.M.; CHITTAJALU, R.; EL NUJUMI, A.M.; MacDONALD, A.M.I.; DAHILL, S.W.; HILDITCH, T.E. Plasma gastrin, daytime intragastric pH, and nocturnal acid output before and at 1 and 7 months after eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer subjects. *Scand. J. Gastroenterol.* 26: 339-346, 1991.
- _____; EL NUJUMI, CHITTAJALU, R.; DAHILL, S.W.; DORRIAN, C.A.; EL-OMAR, E.; PENMAN, I.; FITZSIMONS, E.J.; DRAIN, J.; GRAHAM, H.; ARDILL, J.E.S.; BESENT, R. A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 34: 762-768, 1993.
- MISIEWICZ, J.J.; TYTGAT, N.J.; GOODWIN, C.S.; PRICE, A.B.; SIPPONEN, P.; STRICKLAND, R.G.; CHELI, R. The Sidney system: a new classification of gastritis. *Working Party Reports of The World Congress of Gastroenterology* 1-10, 1990.
- MOONEY C.; KEENAN, J.; MUNSTER, D.; WILSON, I.; ALLARDYCE, R.; BAGSHAW, P.; CHAPMAN, B.; CHADWICK, V. Neutrophil activation by *Helicobacter pylori*. *Gut* 32: 853-857, 1991.
- MORRIS, A.J.; NICHOLSON, G.I.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M. J. Long term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann. of Int. Med.* 114(8): 662-663, 1991.

- MOSS, S.F.; LEGON, S.; BISHOP, A.E.; POLAK, J.M.; CALAM, J. Effect of *Helicobacter pylori* on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. *The Lancet* 340: 930-932, 1992.
- NOACH, L.A.; ROLF, T.M.; BOSMA, N.B.; SCHWARTZ, M.P.; OOSTING, J.; RAUWS, E.A.J.; TYTGAT, G.N. Gastric metaplasia and *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 34: 1510-1514, 1993.
- PANCHACON, J.; KOBATA, C.M. Análise crítica de resultados da vagotomia seperseletiva após 5 anos . Inqérito nacional . *Rev. do Col. Bras. de Cir.* 13 (3) : 110-114, 1986.
- PASSOS, M.C.F.; COELHO, L.G.V.; CASTRO, L.P. *Helicobacter pylori* e dispepsia funcional. Associação ou causação? *Rev. Bras. de Med. - Gastroenterologia* 50 (suppl.):69-76, set, 1993.
- PATCHETT, S.; BEATTIE, S.; LEEN, E.; KEANE, C; O'MORAIN, C. Eradicating *Helicobacter pylori* and symptoms of non-ulcer dyspepsia. *BMJ* 303: 1238-1240, 1991.
- PETERSON, W.L.; BARNETT, C.C.; EVANS JR., D.J.; FELDMAN, M.; CARMODY, T.; RICHARDSON, C.; WALSH, J.; GRAHAM, D.Y. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori*. *The Am. J. of Gastroenterol.* 88(12): 2038-2043, 1993.
- RANSOHOFF, D.F. Gastroenterology. *JAMA* 270(2): 206-209, 1993.
- RASO, P., BRASILEIRO FILHO, G., BARBOSA, A.J.A. in *Bogliolo Patologia*, Editora GUANABARA KOOGAN, 5a. edição : 551-561, 1994.
- ROSATI, I.; SERANTONI, C.; CIANI, P.A. Extended selective proximal vagotomy: observations on a variant in technique. *Chir. Gastroent.* 10(1): 33-37, 1976.
- SAKITA, T. Endoscopy in the diagnosis of early ulcer cancer. *Clin. in Gastroenterol.* 2(2): 345-360, 1973.
- SCHNELL, G.A.; SCHUBERT, T.T. Usefulness of culture, histology, and urease testing in the detection of *Campylobacter pylori*. *The Am. J. of Gastroenterol.* 84(2): 133-137, 1989.
- STEER, H.W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. *Journ. of Clin. Pathol.* 28:639-646, 1975.
- _____; Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. *Gut* 25:1203-1210, 1984.
- TOLENTINO, M.M.; FAIFER, G.J. Úlcera péptica duodenal in *Endoscopia Digestiva - Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva SOBED*, Editora MEDSI 14: 177-218, 1994.
- TYTGAT, G.N.J. Review articles - *Helicobacter pylori* infection and duodenal ulcer disease. *Journ. of Intern. Med.* 231: 199-203, 1992.
- _____; Does the stomach adapt to *Helicobacter pylori*? *Scand. J. Gastroenterol.* 27 suppl 193: 28-32, 1992.

WANGENSTEEN, O.H.; WANGENSTEEN, S.D.; CLARENCE, D. History of gastric surgery : glimpses into its early and more recente past in *Surgery of the stomach and duodenum*, 4th edition, Edited by Lloyd M.Nyhus and Cristopher Wastell. Little , Brown and Company , Boston/Toronto: 3 - 46,1986.

WALKER, S.J.; MURRAY, A.E. A review of *Campylobacter pylori* in upper gastrointestinal disease. *Br. J. of Hosp. Med.*, 27-36, 1988.

WARREN, J.R.; MARSHALL, B.J. Unidentified curved bacili on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet*, i, 1273-1275, 1983.

WYATT, J.I. The role of *Campylobacter pylori* in the pathogenesis of peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 24 suppl 157: 7-11, 1989.