



ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI E ASSOCIAÇÃO COM LESÕES GÁSTRICAS EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA DE JOINVILLE (SC)**EVALUATION OF THE PREVALENCE OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION AND ASSOCIATION WITH GASTRIC INJURIES IN JOINVILLE REFERENCE SERVICE (SC)**Fernanda Subtil de Moraes Machado¹Flávia Dacoregio¹Paulo Victor Santos Machado¹Aluísio Stoll²**RESUMO**

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria que está ligada a alguns processos patogênicos relacionados com reações inflamatórias na mucosa gástrica, como úlcera péptica ou duodenal e neoplasias, como adenocarcinoma e linfoma MALT. A prevalência mundial da infecção por esse patógeno é de aproximadamente 44,3%. No Brasil o IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por *Helicobacter pylori* referiu elevadas taxas de prevalência da infecção pelo *H.pylori*, independente da idade. O presente estudo avaliou a prevalência da infecção pela *H. pylori* na cidade de Joinville (SC) com informações provenientes de um banco de dados dos anos 2015-2017, coletadas em hospital de referência em gastroenterologia na cidade; foram coletados dados de pacientes submetidos a endoscopias digestivas altas e biópsias gástricas, sendo a pesquisa descritiva quantitativa, retrospectiva e observacional. Também foram descritas as lesões gástricas mais comumente presentes nos pacientes com infecção pela *H. pylori*. No presente estudo a prevalência de *H. pylori* na amostra foi de 26%, sendo que 34% das lesões precursoras apresentaram-se para gastrite crônica, 1% para gastrite atrófica, 0,44% para metaplasia intestinal e 0,19% para adenocarcinoma. Tais dados demonstram que na cidade de Joinville a prevalência encontra-se abaixo da média brasileira, equiparando-se à média dos países desenvolvidos. Além disso, pode-se sugerir que o diagnóstico e o tratamento precoce da infecção reduzam a prevalência das lesões associadas e da sua progressão.

Descritores: *Helicobacter pylori*, prevalência, Joinville, mucosa gástrica.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) is a bacterium associated to pathogenic processes related to inflammatory reactions in the gastric mucosa, such as peptic or duodenal ulcer, and neoplasms: adenocarcinoma and MALT lymphoma. The worldwide prevalence of infection by this pathogen is approximately 44.3%. In

¹Acadêmico (a) do sexto ano de medicina na Universidade da Região de Joinville, Santa Catarina, Brasil. E-mail: fernanda.smmachado@gmail.com

¹Acadêmico (a) do sexto ano de medicina na Universidade da Região de Joinville, Santa Catarina, Brasil. E-mail: f.dacoregio@gmail.com

¹Acadêmico (a) do sexto ano de medicina na Universidade da Região de Joinville, Santa Catarina, Brasil. E-mail: paulovictorsmachado@gmail.com

²Acadêmico (a) do sexto ano de medicina na Universidade da Região de Joinville, Santa Catarina, Brasil. E-mail: aluisiostoll@gmail.com



Brazil, the IV Brazilian Consensus on *Helicobacter pylori* infection reported high prevalence rates of *H. pylori* infection, regardless of age. The present study evaluated the prevalence of *H. pylori* infection in the city of Joinville (SC) with information from a database from 2015 to 2017. The data were collected in a reference hospital in gastroenterology in the city from patients undergoing upper digestive endoscopies and gastric biopsies, with descriptive quantitative, retrospective and observational research. Gastric lesions most commonly present in patients with *H. pylori* infection have also been described. In the present study, the prevalence of *H. pylori* in the sample was 26%, 34% chronic gastritis, 1% atrophic gastritis, 0.44% intestinal metaplasia and 0.19% adenocarcinoma. These results demonstrate that in the city of Joinville, the prevalence is below the Brazilian average, and is similar to the average of developed countries. In addition, it can be suggested that the early diagnosis and treatment of the infection reduces the prevalence of associated lesions and their progression.

Keywords: *Helicobacter pylori*, prevalence, Joinville, gastric mucosa.

INTRODUÇÃO

A *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa, microaerófila, flagelada e de crescimento lento, que coloniza a mucosa gástrica. Sua característica principal consiste na presença da enzima urease, que permite sua sobrevivência e proliferação no pH ácido gástrico. Essa bactéria está relacionada com alguns processos patogênicos referentes a reações inflamatórias na mucosa gástrica⁽¹⁾, como úlcera péptica, duodenal e dispepsia funcional⁽²⁾ e neoplasias, como adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT⁽³⁾.

A prevalência mundial da infecção desse patógeno é aproximadamente 44,3%⁽⁴⁾ e, segundo o IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por *Helicobacter pylori*, estima-se que a infecção acometa todas as faixas etárias, não obstante a prevalência seja maior em populações com menores níveis de escolaridade e saneamento básico.

Estudos sugerem que a erradicação da bactéria *H. pylori* tem-se mostrado importante na redução de úlceras pépticas recorrentes e do desenvolvimento de adenocarcinomas e linfomas MALT^(5,6). Entretanto, a resistência à antibioticoterapia tem aumentado desde o início do século 21, diminuindo as taxas de erradicação desse patógeno⁽⁷⁾. Para evitar a resistência, são recomendados testes de cultura e susceptibilidade dos micro-organismos antes da prescrição do tratamento⁽⁵⁾.

Considerando esse cenário e que não há dados sobre esse tema no que se refere ao município de Joinville, este trabalho avaliou a prevalência de infecção por *H. pylori* e sua associação com lesões gástricas em um hospital de referência em gastroenterologia na Região de Joinville entre os anos de 2015 e 2017, além da caracterização das lesões gástricas presentes em pacientes com infecção por *H. pylori*.



REVISÃO DA LITERATURA

H. pylori – Morfologia e Parasitismo Gastrointestinal

A *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa que apresenta uma morfologia espiralada de superfície lisa e extremidades arredondadas, não-produtora de esporos e microaerófila. Possui flagelos unipolares que garantem sua mobilidade⁽⁸⁾.

A patogenicidade e a virulência da *H. pylori* dão-se pela evasão dos mecanismos de defesa do sistema imune inato e adaptativo. Além disso, a bactéria induz a uma reação inflamatória no hospedeiro através das proteínas tóxicas, como CagA, PicB e VacA⁽⁹⁾. A *H. pylori* expressa adesinas em sua superfície, sendo capaz de realizar uma forte aderência à mucosa gástrica, processo fundamental para seu estabelecimento. Durante a fase inicial de colonização, a bactéria precisa atravessar a camada de muco presente no epitélio gástrico, e consegue realizar tal feito graças a lipases e proteases que são sintetizadas pela *H. pylori*. Essas enzimas acabam degradando o muco e facilitando a progressão da bactéria. A morfologia em espiral e os flagelos acabam auxiliando seu percurso⁽¹⁰⁾.

A *H. pylori* é possuidora de urease, enzima que hidrolisa a ureia presente em concentrações fisiológicas no suco gástrico e gera como produto amônia que, por sua vez, acaba atuando como receptor de íons H⁺, garantindo pH neutro na porção intracelular da bactéria. Esse componente enzimático, portanto, garante a sobrevivência da *H. pylori* ao pH ácido do estômago⁽¹¹⁾.

A *H. pylori* é um importante fator na patogênese de úlcera péptica ou duodenal, adenocarcinoma e linfoma MALT, possivelmente consequência de uma reação inflamatória persistente na mucosa gástrica causada pela bactéria⁽¹²⁾. A infecção pelo *H. pylori* acarreta dano ao DNA das células epiteliais da mucosa gástrica, tornando-se este um grande fator para indução de câncer gástrico⁽¹³⁾. Já foi observado que o tecido neoplásico infectado pelo *H. pylori* apresenta um encurtamento dos telômeros em relação ao tecido não-neoplásico adjacente, sendo este fenômeno associado à produção de IL-1B⁽¹⁴⁾. Foi demonstrado que a infecção pelo *H. pylori* induz a uma inativação da proteína MAP1LC3A no contexto de câncer gástrico. Esta proteína é chave para o processo de autofagia da célula neoplásica, portanto, o desligamento da MAP1LC3A inibe o processo da autofagia, contribuindo para a carcinogênese⁽¹⁵⁾. Estudos recentes evidenciam que o *H. pylori* ainda a induz a uma desregulação de microRNA, contribuindo em grande parte para o desenvolvimento de neoplasia do tecido gástrico infectado⁽¹⁶⁾. A erradicação do *H. pylori* como estratégia de prevenção de câncer gástrico foi definida pela OMS em 2014⁽¹⁷⁾.



A transmissão da bactéria parece dar-se através de ingestão de água contaminada, contaminação oral/fecal, oral/oral e contato pessoal⁽⁹⁾. A colonização pela *H. pylori* pode ser assintomática, sendo que foi observado um ancestral da *H. pylori* com o genótipo hpAfrica2, possivelmente uma forma que coloniza pacificamente o hospedeiro⁽¹⁸⁾. A bactéria é capaz de sobreviver por um certo período de tempo em diversos alimentos como leite, carnes e vegetais. Desta forma, existem pistas de que a infecção entre familiares ocorra pelo consumo de alimentos contaminados⁽¹⁹⁾. Conjuntamente com a colonização do *H. pylori* na mucosa estomacal, outros fatores também desempenham um papel importante no desenvolvimento de lesões gástricas, como bebidas alcoólicas, que aumentam a secreção ácida no estômago; refrigerantes à base de cola e nicotina, que acabam diminuindo a pressão no esfíncter esofágico inferior, acarretando um aumento na secreção da gastrina⁽²⁰⁾. A ingestão de alimentos picantes também participa do desenvolvimento das lesões, através de irritações constantes na mucosa gástrica⁽²¹⁾.

Para evitar lesões do tecido estomacal é necessária uma resposta imune adequada durante a infecção pela *H. pylori*. O predomínio de citocinas produzidas por células Th1 em detrimento das Th2 gera uma resposta imune inadequada, que acaba acarretando lesão das células do hospedeiro e não efetiva a eliminação da bactéria⁽²²⁾.

Parece haver uma sequência de eventos relacionada às lesões estomacais durante a infecção pelo *H. pylori* em indivíduos de alto risco. A Gastrite Crônica Não-Atrófica (GCNA) é a primeira etapa do surgimento das lesões, processo que potencialmente evolui para uma Gastrite Atrófica (GA) e Metaplasia Intestinal (MI). Finalmente, em processos mais avançados, ocorre surgimento de displasia e adenocarcinoma. Dessa maneira, é possível concluir que o *H. pylori* pode coexistir no estômago por vários anos, garantindo um risco aumentado para câncer gástrico, um estudo⁽²³⁾ avaliou a prevalência da infecção por *H. pylori* em 2.019 pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, sendo que desses, 76% (1.548) apresentavam a bactéria na microbiota estomacal. O diagnóstico de GCNA foi observado em 1.555 (77%) pacientes, MI em 309 (15%), GA verificada em 55 (3%) dos pacientes. Em 100 pacientes (5%), a mucosa gástrica encontrava-se histologicamente normal. A conclusão do estudo foi de que pacientes infectados pela *H. pylori* apresentaram 10 vezes mais chance de serem portadores de lesões da mucosa gástrica do que indivíduos com ausência de infecção pela bactéria.



Estudos de Prevalência de Infecção Gastrointestinal por *H. pylori*

É estimado que a infecção pelo *H. pylori* acometa 50% da população mundial, sendo encontrada em todos os continentes, colonizando a mucosa gástrica e estando associada a diversas apresentações clínicas⁽¹⁷⁾.

Aproximadamente 30% dos indivíduos infectados irão apresentar algum grau de sintomatologia, seja dispepsia, gastrite, úlcera gástrica ou neoplasia gástrica. Tendo isso em vista, o desenvolvimento de políticas de erradicação da bactéria é fundamental para reduzir os gastos em saúde pública com as complicações relacionadas à infecção⁽²⁴⁾.

A incidência do adenocarcinoma gástrico apresenta um risco aumentado de até 6 vezes maior para indivíduos infectados pelo *H. pylori*⁽¹²⁾. Em um estudo prospectivo, 1.246 pacientes japoneses que apresentavam infecção pela bactéria foram acompanhados e 2,9% desenvolveram câncer gástrico. Dos 280 pacientes negativos para *H. pylori*, nenhum desenvolveu câncer, mas todos desenvolveram dispepsia não-ulcerosa, 4% tiveram atrofia, 2% tiveram metaplasia intestinal e outros 2% desenvolveram gastrite⁽²⁵⁾.

Ainda não se conhece completamente a razão do desenvolvimento de gastrite crônica mediante a infecção pelo *H. pylori*, mas acredita-se que fatores socioeconômicos, ambientais, culturais e genéticos possuam uma importância na patogênese, sendo que os fatores genéticos possuem uma menor influência que as condições de vida⁽²⁰⁾. Infere-se que o maior fator preditivo para infecção pelo *H. pylori* consiste nas condições socioeconômicas durante a infância, no entanto torna-se impossível distinguir o grau de influência de cada fator individualmente, de forma que eles estão interligados. Dentre os fatores de risco para a aquisição da infecção pelo *H. pylori*: idade até os 5 primeiros anos; etnia branca; álcool e tabagismo. Ambos os sexos parecem ser igualmente afetados⁽²⁶⁾.

Em países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, a prevalência da *H. pylori* em crianças de até 10 anos de idade é de 70%, o que demonstra uma rápida taxa de aquisição na infância e o aumento cumulativo na prevalência das gerações mais avançadas⁽¹⁾. As infecções tendem a ocorrer geralmente antes dos 12 anos de idade⁽²⁷⁾. A disseminação intrafamiliar da bactéria ocorre geralmente dos pais para os filhos, especialmente através das mães⁽²⁸⁾. As regiões com precárias condições de vida apresentam uma taxa maior na prevalência, visto que as más condições de higiene e moradia estão associadas às maiores taxas de aquisição. Dessa forma, há uma maior prevalência de infecção em indivíduos que não possuem saneamento básico e água tratada, condição que pode ser atribuída às formas de transmissão da bactéria⁽²⁶⁾.



No Brasil os estudos demonstram uma prevalência da infecção na população em torno de 60%⁽²⁹⁾. A prevalência em crianças menores de 10 anos atinge cerca de 70-90%, principalmente em áreas de baixo *status* socioeconômico⁽³⁰⁾. A prevalência da bactéria entre adultos assintomáticos alcança 86,0% e 96,7% na região amazônica^(31,32). Já na cidade de São Paulo esse número apresenta-se na taxa de 65,3% em doadores de sangue⁽³³⁾. No Piauí a prevalência do *H. pylori* em crianças com elevado padrão socioeconômico foi de 16,4%, contrastando com a taxa de 55,0%, observada em crianças residentes em favelas e com precárias condições de vida⁽³⁴⁾. No Rio de Janeiro, Santa Maria (RS), Nossa Senhora do Livramento (MT) e Araçuaí (MG) a prevalência da infecção pelo *H. pylori* foi de respectivamente 59,5%; 83%; 84,7% e 87,0%⁽²²⁾.

Até o presente momento não HAVIA nenhum estudo sobre as características epidemiológicas da bactéria *Helicobacter pylori* na cidade de Joinville, Santa Catarina.

PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O estudo é do tipo descritivo quantitativo, retrospectivo e observacional. A amostra foi composta por 2.573 pacientes, submetidos a endoscopia digestiva alta e biópsias gástricas para pesquisa de *H. pylori* no período de 2015 a 2017. As endoscopias foram realizadas no centro cirúrgico ambulatorial do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt (HRHDS) e os exames anatomopatológicos no Centro de Diagnóstico Anatomopatológico (CEDAP), ambos em Joinville – SC.

Os dados foram coletados a partir do banco de informações do HRHS e do CEDAP, mediante autorização dos responsáveis e após aprovação do projeto por Comitê de Ética em Pesquisa. Variáveis a serem analisadas: o formulário para registro dos dados pode ser verificado no anexo e descreve os dados que serão coletados. As características das lesões gástricas serão registradas, tais como: quantidade, localização, tamanho (extensão, área), úlceras rompidas, presença ou não de *H. pylori*, alterações morfológicas descritas nos laudos da endoscopia e da biópsia. Quanto aos dados dos pacientes, serão registrados apenas a idade e o gênero, para posterior correlação das características das lesões.

Os dados foram organizados em planilhas, utilizando o software Excel 2016. Em seguida, foram avaliados pelo Software estatístico SPSS, versão 22.0 2016.

A coleta de dados em campo foi iniciada após aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa, conforme CAAE número 64229417.4.0000.5363.

Foram incluídos no estudo dados referentes às lesões gástricas de indivíduos dos sexos masculino e feminino, maiores de 18 anos, de todas as raças e que realizaram exames de endoscopia



digestiva alta e, concomitantemente, biópsias gástricas para pesquisa de *H. pylori* no centro cirúrgico ambulatorial do HRHDS no período citado.

Foram excluídos do estudo dados dos pacientes que, mesmo tendo realizado endoscopia digestiva alta, não tenham realizado concomitantemente biópsias gástricas para pesquisa de *H. Pylori*, além de registros de pacientes menores de 18 anos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo na cidade de Joinville e região sobre dados sociodemográficos e lesões associadas à infecção do *H. pylori*. Esse patógeno afeta cerca de 80% da população mundial, e estudos recentes afirmam que sua prevalência está diminuindo ao longo do tempo, principalmente em países desenvolvidos. No entanto o Brasil possui características epidemiológicas semelhantes às dos países em desenvolvimento, ainda apresentando prevalência elevada⁽³⁵⁾.

A prevalência de infecção pelo *H. pylori* entre os anos de 2015 e 2017 foi de 26,07% (671/2573), como demonstrado na Tabela 1, evidenciando uma prevalência menor do que a brasileira (65%) e do que a região sul do país (65%)⁽³³⁾. Todos os pacientes pertencem a uma mesma região geográfica. Quanto ao gênero (Tabela 2), 62,44% (419/671) são do sexo feminino, enquanto 37,4% (134/671) são do sexo masculino, também na contramão das estatísticas brasileiras, cuja maioria dos pacientes é representada pelo sexo masculino⁽³⁰⁾. Dois pacientes foram excluídos por não apresentarem especificação de gênero. Com relação à prevalência por faixa etária (Tabela 3), a maioria dos pacientes com *H. pylori* encontra-se entre 50 e 65 anos, representando 34% (234/671) da amostra. Em seguida 24% estão entre 36 e 49 anos, 24% acima de 65 anos e a minoria dos pacientes está entre 18 e 35 anos (16%). A idade é conhecidamente um fator de risco para a infecção pela bactéria, portanto, é observado o aumento da prevalência em concomitância com o aumento da idade nos estatísticas mundiais⁽³³⁾.

Tabela 1: Total de pacientes *versus* presença de *H. pylori*, de acordo com os anos 2015, 2016 e 2017.

	2015	2016	2017	Total
Total de pacientes	473	652	1448	2573
Presença de <i>H. pylori</i>	143	180	348	671
Pacientes excluídos	0	1	0	1

Fonte: do autor.

Obs.: um paciente foi excluído do estudo no ano de 2016 por não possuir dado referente ao teste de *H. pylori*.

Tabela 2: Pacientes com *H. pylori* positivo *versus* gênero, de acordo com os anos 2015, 2016 e 2017.



	Presença de H. pylori	Gênero feminino	Gênero masculino	Sem dado de gênero
2015	143	91	51	1
2016	180	114	66	0
2017	348	214	134	0
Total	671	419	251	1

Fonte: do autor.

Tabela 3: Prevalência de H. pylori por faixa de etária, de acordo com os anos de 2015, 2016 e 2017.

Presença de H. pylori	18-35 anos	36-49 anos	50-65 anos	Mais de 65 anos
2015	35	38	43	27
2016	35	52	54	39
2017	41	74	137	96
Total por idade	111	164	234	162

Fonte: do autor.

Com relação às lesões associadas (Tabela 4), 39% (263/671) dos pacientes com *H. pylori* apresentaram, no anatomopatológico, gastrite crônica; 21% (142/671) gastrite erosiva; 1% (13/671) úlcera péptica e 1% (12/671) gastrite atrófica. As demais lesões encontradas nas biópsias foram gastrite superficial (0,44%), metaplasia intestinal (0,44%) pólipos glandulares (0,29%), pólipos inflamatórios (0,29%), pólipos hiperplásicos (0,29%), alterações reativas inespecíficas (0,14%), adenocarcinoma invasor (0,29%), tumor necrotizante (0,14%). Apenas 1 paciente (0,14%) não apresentou alterações anatomopatológicas na biópsia.

Tabela 4: Prevalência das lesões associadas à presença do H. pylori de acordo com os anos de 2015, 2016 e 2017

Lesões Associadas	2015	2016	2017	Total
Gastrite Crônica	108	108	47	263
Gastrite Erosiva	34	65	43	142
Gastrite Atrófica	1	3	8	12
Gastrite Superficial	0	2	1	3
Pólipo Glandular	0	1	1	2
Pólipo Inflamatório	2	1	1	4
Pólipo Hiperplásico	0	2	0	2
Metaplasia Intestinal	0	3	0	3



Úlcera Péptica	4	6	3	13
Adenocarcinoma Invasor	1	0	1	2
Tumor Necrotizante	1	0	0	1
Alterações Reativas Inespecíficas	0	0	1	1
Dentro dos Limites da Normalidade	0	1	0	1

Fonte: do autor.

Estudos revelaram que a presença do *H. pylori* na mucosa gástrica causa processos inflamatórios que evoluem para gastrite crônica não-atrótica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal e, eventualmente, adenocarcinoma⁽³⁶⁾. Tais estudos indicam que a gastrite crônica é a principal lesão associada, com índices ainda maiores do que os encontrados no presente estudo. Foi descrito que cerca de 77% dos pacientes com a bactéria possuem gastrite crônica, 3% gastrite atrófica e 15% metaplasia intestinal⁽²³⁾.

É descrito também que 3% a 50% dos infectados têm risco de desenvolver doença ulcerosa péptica, sendo que o atual estudo apontou apenas 1% da amostra como doença. Além disso, entre 1% e 3% dos pacientes com úlcera péptica evoluem para câncer gástrico^(37,28).

A Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou o *H. pylori* como carcinógeno tipo 1 em 1994 e reconfirmou em 2009. Segundo a IARC, cerca de 75% dos adenocarcinomas não localizados na cárdia estão associados à infecção pelo *H. pylori*. Entre 83% e 94% dos pacientes com câncer gástrico possuem história de infecção atual ou prévia pela bactéria. Estudos japoneses (população em que a incidência de câncer gástrico é extremamente elevada) apontam que 2,9% dos pacientes infectados possuem diagnóstico de câncer gástrico, enquanto o presente estudo aponta uma prevalência de 0,29%. Além disso, a infecção aumenta o risco de linfoma MALT, sendo que 72% a 98% dos pacientes com linfoma MALT gástrico são infectados pela bactéria⁽³⁷⁾.

CONCLUSÕES

A prevalência de *H. pylori* nesta amostra foi de 26%, as lesões precursoras apresentaram prevalência de 34% para gastrite crônica, 1% para gastrite atrófica, 0,44% metaplasia intestinal e 0,19% adenocarcinoma. Esses dados demonstram que a prevalência do *H. pylori* e lesões associadas, da cidade de Joinville e região, encontram-se abaixo da média brasileira e equiparam-se à média dos países desenvolvidos. Tal fato reflete, assim, como a queda mundial da prevalência da bactéria, melhores condições de higiene, tratamento de água e esgoto da população estudada. Além disso, pode-se sugerir



que o diagnóstico e o tratamento precoce da infecção reduzam a prevalência das lesões associadas e da progressão das mesmas.

REFERÊNCIAS

1. Parente JML. **Contexto epidemiológico atual da infecção por *Helicobacter pylori***. Revista Gastroenterologia Endoscopia (GED). 2010, 3(29):86-89.
2. Boltin D, Niv Y, Schütte K, Schulz C. Review: **helicobacter pylori and nonmalignant upper gastrointestinal diseases**. *Helicobacter*, Wiley, 2019, 24(Suppl.1):e12637.
3. Hatakeyama M. **Malignant *Helicobacter pylori*-Associated Diseases: gastric cancer and malt lymphoma**. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 2019, 1149(Suppl.1):135-149.
4. Curado MP, Oliveira MM, Fagundes MA. **Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Latin America and the Caribbean populations: A systematic review and meta-analysis**. *Cancer Epidemiology*, 2019, 60(Suppl.1):141-148.
5. Xuan SH, Wu LP, Zhou LG, Xiao MB. **Detection of clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* in clinical specimens by molecular methods: a review**. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2016, 4:35-41.
6. Coelho LGV, Mattos AA, Francisconi CFM, Castro LP, André SB. **Eficácia do regime terapêutico empregando a associação de pantoprazol, claritromicina e amoxicilina, durante uma semana, na erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera péptica**. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2004, 41(1):71-76.
7. Matsumoto H, Shiotani A, Graham DY. **Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections**. *Advances In Experimental Medicine And Biology*, 2019, 1149:(Suppl. L):211-225.
8. Haying GU. **Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori***. *Curr Microbiol*, 2017, 74:863–869 (2017).
9. Guevara B, Cogdill AG. ***Helicobacter pylori*: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies**. *Dig Dis Sci*, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s10620-020-06193-7>>. Acesso em 10 de junho de 2020.
10. Jan H, Chen Y, Yang T., et al. **Cholesteryl α -D-glucoside 6-acyltransferase enhances the adhesion of *Helicobacter pylori* to gastric epithelium**. *Commun Biol*, 2020, 3:120.
11. Zhou JT, Li CL, Tan LH, Xu YF, Liu YH, Mo ZZ, et al. **Inhibition of *Helicobacter pylori* and its associated urease by Palmatine: investigation on the potential mechanism**. *PLoS One*. 2017, 12(1): e0168944.
12. Vinagre IDF, Queiroz AL, Silva Jr MR, Vinagre RMDF, Martins LC. ***Helicobacter pylori* infection in patients with different gastrointestinal diseases from northern Brazil**. *Arquivos de Gastroenterologia*, 2015, 52(4):266-271.



13. Camilo V. **Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection.** 2017, 22(S1):e12405. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12405>. Acesso em: 01 de Abril de 2020.
14. Tahara S, Tahara T, Tuskamoto T, Horiguchi N, Kawamura T, Okubo M, et al. **Morphologic characterization of residual DNA methylation in the gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication.** *Cancer Medicine*, 2017, 6(7):1730-1737.
15. Muhammad JS, Nanjo S, Ando T, Yamashita S, Maekita T, Ushijima T, et al. **Autophagy impairment by *Helicobacter pylori* induced methylation silencing of MAP1LC3Av1 promotes gastric carcinogenesis.** *International Journal of Cancer*, 2017, 140(10):272-2283.
16. Prinz C. **MicroRNA (miR) dysregulation during *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation and cancer development: critical importance of miR-155.** *Oncotarget*, 2020, 11:894-904.
17. Ding SZ. **Focusing on whole family based – *Helicobacter pylori* infection management and clinical research to prevent gastric mucosal diseases and gastric cancer.** *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2019, 99(19):1446-1448.
18. Whalen MB, Massidda O. ***Helicobacter pylori*: enemy, commensal or, sometimes, friend? J. Infect Dev Ctries**, 2015, 9(6):674-678.
19. Quaglia NC, Dambrosio A. ***Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? World J Gastroenterol.** 2018, 24(31):3472–3487.
20. Ddine LC, Ddine CC, Rodrigues CCR, Kirsten VR, Colpo E. **Fatores associados com a gastrite crônica em pacientes com presença ou ausência do *Helicobacter pylori*.** *Arquivo Brasileiro de Cirurgia Digestiva*, 2012, 25(2): 96-100.
21. Reis NT. **Nutrição clínica – sistema digestório.** Ed. Rubio, 2003, 1ª ed. Rio de Janeiro.
22. Ladeira MSP, Salvadori DMF, Rodrigues MAM. **Biopatologia do *Helicobacter pylori*.** *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, 2003, 39(4):335-342.
23. Muller LB. **Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras do câncer gástrico em pacientes dispépticos.** *Arquivos de Gastroenterologia*, 2007, 44(2):93-98.
24. Liu WZ, Xie Y, Lu H, Cheng H, Zeng ZR, Zhou LY, et al. **Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection.** *Helicobacter*. 2018, 23(2):e12475.
25. Uemura N, Shiro O, Soichiro Y, Nobutoshi M, Shuji Y, Michio Y, et al. ***Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer.** *New English Journal of Medicine*, 2001, 345(11):784-789.
26. Koidara MS, Escobar AMU, Grisi S. **Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência.** *Revista de Saúde Pública*, 2002, 36(2):356-369.



27. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. **Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis**. Gut. 2015, 64:1353–1367.
28. Kato M, Ota H, Okuda M, Kikuchi S, Satoh K, Shimoyama T, et al. **Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition**. Helicobacter. 2019, 24:e12597.
29. Teixeira TF, Souza IKF, Rocha RDR. ***Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento**. Revista Interdisciplinar da PUC Minas no Barreiro, 2017, 6(12):481-504.
30. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. **Ivth brazilian consensus conference on helicobacter pylori infection**. Arquivos de Gastroenterologia, 2018, 55(2):97-121.
31. Cartágenes VDA, Martins LC, Carneiro LM, Barile KAS, Corvelo TC. ***Helicobacter pylori* em crianças e associação de cepas CagA na transmissão mãe-filho na Amazônia brasileira**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2009, 42(3):298-302.
32. Cunha RP, Alves FP, Rocha AM, Rocha GA, Camargo LM, Nogueira PO, et al. **Prevalence and risk factors associated with *Helicobacter pylori* infection in native populations from Brazilian Western Amazon**. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2003, 97(4):382-386.
33. Zaterka S, Eizig JN, Chinzon D, Rotchstein W. **Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil**. Helicobacter, 2007, 12(1):82-88.
34. Parente JML, Silva BB, Dias MPS, Zaterka S, Nishimura N, Zeitune JMR. ***Helicobacter pylori* infection in children of low and high socioeconomic status in northeast Brazil**. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2006, 75:509-512.
35. Basílio ILD, Catão MFC, Carvalho JDS, Freire-Neto FP, Ferreira LC, Jerônimo SMB. **Risk factors of *Helicobacter pylori* infection in an urban community in Northeast Brazil and the relationship between the infection and gastric diseases**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2018, 51(2):183-189.
36. Asaka, M. **A new approach for elimination of gastric cancer deaths in Japan**. Int. J. Cancer: 132(6):1272–1276.
37. Suerbaum S, Michetti P. ***Helicobacter pylori* infection**. N Engl J Med. 2002, 347(15):1175-1186.
38. Qiu MZ, Cai MY, Zhang DS, Wang ZQ, Wang DS, Li YH, et al. **Clinicopathological characteristics and prognostic analysis of Lauren classification in gastric adenocarcinoma in China**. J Transl Med. 2013; 11: 58.