

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGIA**

**CORRELAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE *Helicobacter pylori* E A REALIZAÇÃO
DE ENDOSCOPIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

DÉBORA GUIMARÃES CALEFI

Belo Horizonte

2015

DÉBORA GUIMARÃES CALEFI

CORRELAÇÃO ENTRE ISOLAMENTO DE *Helicobacter pylori* E A REALIZAÇÃO DE ENDOSCOPIA: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Monografia apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Microbiologia do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Título de Especialista em Microbiologia Aplicada.

Orientadora: Dra. Cristina Dutra Vieira

Co-orientadora: Simone Gonçalves dos Santos

Belo Horizonte

2015

EPÍGRAFE

“Verdadeiramente ele tomou sobre si as nossas enfermidades, e as nossas dores levou sobre si; e nós o reputávamos por aflito, ferido de Deus, e oprimido. Mas ele foi ferido por causa das nossas transgressões, e moído por causa das nossas iniquidades; o castigo que nos traz a paz estava sobre ele, e pelas suas pisaduras fomos sarados.”
Isaías 53: 4 e 5.

RESUMO

Incluído no gênero *Helicobacter*, o *H. pylori*, é considerado o principal causador de gastrites e úlceras pépticas, incluindo as gástricas e duodenais. Provavelmente a partir da cavidade oral, o microrganismo é capaz de se estabelecer no estômago, cujo pH é extremamente ácido, sendo considerado um ambiente letal para a maioria das bactérias. Neste órgão, consegue fixar-se na mucosa, mais próximo à camada epitelial, produzindo altas quantidades de urease e, conseqüentemente, amônia, tornando o meio alcalino e permitindo sua permanência. Pode ser considerado carcinogênico e ser um importante fator de risco associado ao câncer gástrico. O objetivo do presente trabalho foi realizar uma revisão de literatura, obtendo uma visão global sobre vários aspectos que norteiam o agente infeccioso *Helicobacter pylori*, passando por sua etiopatogenia e fazendo uma correlação de seu isolamento com a realização de procedimentos diagnósticos de endoscopia. Para tal, foram realizadas consultas no ambiente virtual, sob a forma de revisão de literatura, em busca de artigos científicos, livros didáticos de Microbiologia, informações *on-line* de órgãos e entidades voltadas para a vigilância epidemiológica de doenças. A literatura mostra que a estimativa de transmissão de *H. pylori* após realização de endoscopia é rara, em torno de um em 1,8 milhões de procedimentos endoscópicos realizados. Como os endoscópios podem ser contaminados durante o exame, os episódios de transmissão do *H. pylori* para o paciente podem ocorrer devido a falhas nos procedimentos de limpeza e desinfecção do equipamento permitindo sua sobrevivência e multiplicação. Um dos estudos aponta que a infecção por *H. pylori* não foi causada por sua resistência aos desinfetantes, mas sim pela realização inadequada do processo de desinfecção. Concluindo, diante da possibilidade de transmissão do microrganismo durante o exame com endoscópio, fazem-se necessários mais estudos relacionados à sua transmissão após a realização do procedimento.

Palavras chaves: *Helicobacter pylori*, endoscopia e procedimentos endoscópicos.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is currently included in *Helicobacter* gender and is considered the main causative of gastritis and peptic ulcers, including gastrics and duodenals. The microorganism is able to achieve and establish the stomach, probably from the oral cavity. Stomach has a pH value extremely acid and is considered a lethal environment for most bacteria. Inside the organ, the bacteria are able to adhere under the epithelial cells producing urease and, therefore, ammonia, changing the environment to alkaline pH. Due to its carcinogenic potential, *H. pylori* is considered an important risk for gastric cancer. The aim of the present work was to perform a literature review related to several aspects of *Helicobacter pylori*, regarding to its etiopathogeny and its correlation with cross contamination and endoscopy procedures. To achieve our goal we searched for scientific articles, Microbiology textbooks, scientific online information focused on epidemiological surveillance of diseases. The literature shows that *H. pylori* transmission after endoscopy procedure is a rare found. The possibility is about one in 1.8 million of endoscopic procedures performed. As endoscopes can be contaminated during the examination, *H. pylori* transmission could be due to failures in cleaning and disinfection process, allowing their survival and multiplication. One study indicated that *H. pylori* infection was not related to disinfectants' resistance but with failure in disinfection procedure. In conclusion, considering the possibility of *H. pylori* transmission during an endoscopic procedure, it is necessary to investigate more this possibility.

Key words : *Helicobacter pylori* , endoscopy and endoscopic procedures

LISTA DE SIGLAS

ASGE – *American Society Gastrointestinal Endoscopy*

CagA: Citotoxina Associada ao Gene A

DRGE - Doença do Refluxo Gastresofágico

EGD –Esofagogastroduodenoscopia

FDA - *Food and Drug Administration*

IL-1 β : Interleucina-1 β

IL-8: Interleucina-8

IBP: Inibidor de Bomba de Prótons

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNC: Sistema Nervoso Central

SVE: Sistema Nervoso Entético

SST: Somatostatina

VacA: Citotoxina Vacuolizante A

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. *Helicobacter pylori*. Imagem em 3 dimensões

Figura 2. Estrutura de um vídeo endoscópio

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Infecção global de *Helicobacter pylori*

SUMÁRIO

EPÍGRAFE	iii
RESUMO	iv
ABSTRACT	v
LISTA DE SIGLAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	viii
1 INTRODUÇÃO	11
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 Objetivo Geral	13
2.2 Objetivos Específicos.....	13
3 METODOLOGIA.....	14
4 REVISÃO DE LITERATURA	15
4.1 Fisiologia do Sistema Digestivo Humano	15
4.2 Características do Microrganismo.....	16
4.2.1 Histórico	16
4.2.2 Morfologia e Identificação	17
4.2.3 Características Bioquímicas.....	18
4.3 Patogenia e Patologia.....	18
4.4 Doenças Associadas à Presença do <i>H. pylori</i>	19
4.4.1 Úlceras Pépticas	20
4.4.2 Carcinoma e Linfoma Gástricos.....	20
4.5 Vias de Transmissão de <i>Helicobacter pylori</i>	21
4.5.1 Oral-oral	22
4.5.2 Fecal-oral.....	22
4.5.3 Iatrogênica.....	23
4.6 Testes Diagnósticos Invasivos e Não Invasivos	23
4.6.1 Testes Invasivos.....	24
4.6.2 Testes não invasivos.....	26
4.7 Tratamentos	27
4.7.1 Terapêutico – Quimioterapia antibacteriana.....	27
4.7.2 Cirúrgico	28
4.7.3 Mudanças de hábitos alimentares e comportamentais.....	28

4.8 Resistência bacteriana.....	29
4.9 Epidemiologia do <i>Helicobacter pylori</i> no mundo	30
4.10 Processamento de Endoscópios.....	32
4.10.1 Descrição e indicações do procedimento clínico	33
4.10.2 Estrutura do endoscópio flexível e suas implicações.....	34
4.10.3 Soluções desinfetantes recomendadas.....	35
4.10.4 Conceitos de limpeza, desinfecção e esterilização	36
4.10.5 Limpeza manual	36
4.10.6 Secagem, armazenamento e controle do processamento	37
4.10.7 Fatores que comprometem o processamento do equipamento.....	37
4.11 Infecções por <i>H. pylori</i> relacionadas aos exames gástricos	38
4.12 Recomendações para um exame seguro	39
5 CONCLUSÃO	41
6 PERSPECTIVAS FUTURAS	42
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43

1 INTRODUÇÃO

Incluído no gênero *Helicobacter*, o *H. pylori*, pertencia ao gênero *Campylobacter*. É considerado o principal causador de gastrites e úlceras pépticas, que englobam as gástricas e duodenais. Alcançando o estômago, este microrganismo é capaz de resistir à acidez estomacal, ambiente letal para maioria das bactérias. Fixa-se na camada mucosa do estômago mais próximo da camada epitelial, produz altas quantidades de urease, produzindo amônia e assim tornando o meio alcalino. Considerado carcinogênico, é um importante fator de risco de câncer gástrico (TORTORA, 2012; JAWETZ, 2012).

No estômago ocorre um processo contínuo e complexo de secreção de ácido gástrico, que possui altíssima concentração de íons H^+ , necessitando de defesas para proteção do esôfago e estômago (WALLACE e SHARKEY, 2012). Nesta proteção participam vários componentes que em conjunto formam a defesa da mucosa, onde várias destas substâncias podem ser moduladas por prostaglandinas (WALLACE, 2008). Se, porventura, estas defesas sofrerem alterações, muito provavelmente ocorrerá a formação de úlcera gástrica ou duodenal. Faz-se, então, necessário reconhecer que o *Helicobacter pylori*, é o agente que possui um importante papel na patogênese destas doenças ácido-pépticas (WALLACE e SHARKEY, 2012).

Em 1982, Marshall e Warren (1984), isolaram pela primeira vez o *H. pylori* no antro gástrico humano. É uma bactéria espiralada, Gram-negativa, principal agente associado às doenças do sistema digestivo como gastrite e úlceras pépticas chegando até ao desenvolvimento de câncer gástrico, em alguns casos (MURRAY, 2014). A prevalência deste microrganismo varia amplamente dependendo da região do mundo variando nos países desenvolvidos e em desenvolvimento. Há uma estimativa que sua prevalência na Ásia seja de 50-80%, na Europa Ocidental seja 30-50%, 70%-90% na África e América do Norte 30% (MANDEVILLE *et al.*, 2009).

Além das características apresentadas deste agente infeccioso, sua prevalência e patogenia, torna-se importante caracterizar os procedimentos diagnósticos de identificação, focando alguns aspectos de uma endoscopia, inclusive a transmissão do *H. pylori* durante a realização do procedimento. Podem

ocorrer infecções relacionadas à endoscopia através de algumas circunstâncias, como: pela chamada infecção exógena, quando o paciente adquire a infecção de outro paciente por meio do equipamento de endoscopia contaminado; infecção endógena, onde os microrganismos conseguem alcançar a corrente sanguínea e atingir outros órgãos ou próteses, ou atingem tecidos adjacentes após um tecido ser lesionado na ocasião da endoscopia; ou até mesmo o profissional que realiza o procedimento adquirir a infecção de um paciente, havendo possibilidade deste profissional transmitir a outros pacientes (BANERJEE *et al.*, 2008).Entretanto, a literatura é escassa e mostra que a estimativa de transmissão de *H. pylori* após realização de endoscopia é rara, em torno de 1 em 1,8 milhões de procedimentos endoscópicos realizados (NELSON *et al.*, 2001).

Diante disso, o presente trabalho pretende realizar uma revisão de literatura, obtendo uma visão global sobre vários aspectos que norteiam o agente infeccioso *Helicobacter pylori*, desde sua descoberta, características morfológicas e bioquímicas, sua prevalência no mundo e como é transmitido, a importância da escolha de um tratamento adequado, bem como, a realização de procedimentos diagnósticos de endoscopia. Pretende-se, ainda, uma breve discussão devido à escassez de dados na literatura relacionados à transmissão deste microrganismo após pacientes serem submetidos aos procedimentos endoscópicos.

2OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Levantar, por meio de revisão da literatura nacional e internacional, a etiopatogenia de doenças relacionadas com a presença de *Helicobacter pylori* e avaliar as principais vias de transmissão, com enfoque nos procedimentos diagnósticos de endoscopia.

2.2 Objetivos Específicos

- Descrever características específicas do microrganismo;
- Relatar as principais doenças causadas em humanos, bem como suas vias de transmissão;
- Citar os métodos diagnósticos, invasivos e não invasivos, e o tratamento;
- Mencionar a prevalência da doença no mundo;
- Avaliar as vias de transmissão do microrganismo;
- Enfatizar o procedimento de endoscopia e a potencial capacidade de transmissão do microrganismo.

3METODOLOGIA

Para a realização da revisão de literatura, buscou-se informações abordando o tema *Helicobacter pylori* e as doenças correlacionadas. Foram realizadas consultas no ambiente virtual, sob a forma de revisão de literatura, em busca de artigos científicos nas bases de dados “Pubmed”, “Lilacs”, “Medline” e “Capes”. Foram consultados livros didáticos de Microbiologia, informações *on-line* de órgãos e entidades voltadas para a vigilância epidemiológica de doenças como o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), o Ministério da Saúde (MS) e a Organização Mundial da Saúde (OMS).

Foram utilizadas pesquisas nos referidos *sites* com as expressões e palavras-chave: *Helicobacter pylori*, endoscopia e procedimentos endoscópicos. Os idiomas pesquisados foram português, espanhol e inglês. Os anos de busca de material seguiram de 1987 a 2015.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Fisiologia do Sistema Digestivo Humano

A dimensão do músculo liso presente no trato gastrointestinal é em torno de 200 a 500 micrômetros de comprimento e dois a 10 micrômetros de diâmetro, que são acondicionados em pacotes formados por aproximadamente 1000 fibras paralelas. As células musculares situadas dentro deste pacote são eletricamente ligadas umas às outras através de junções *gap* que conferem a característica de movimentos de baixa resistência de íons de uma célula para outra (GUYTON e HALL, 1996).

O Sistema Nervoso Entérico (SNE) contribui para o controle funcional dos movimentos e secreções do sistema gastrointestinal, pois é um sistema nervoso próprio deste, o qual se estende desde o esôfago até o ânus, embora o SNE possua esta característica própria, os Sistemas Simpático e Parassimpático podem tanto ativar quanto inibir o sistema gastrointestinal, caso ocorra sua estimulação (GUYTON e HALL, 1996). Este sistema (SNE) constitui uma das divisões do Sistema Nervoso Autônomo (SNA) sendo o único que apresenta capacidade de atuar de forma puramente autônoma se separado do Sistema Nervoso Central (SNC). O SNE é organizado dividido em dois plexos: O plexo mioentérico (plexo de Auerbach) que se localiza nas camadas circulares e longitudinais da parede gastrintestinal, o qual desempenha um papel de controle motor, e o plexo submucoso (plexo de Meissner), que por sua vez, localiza-se na submucosa, responsável pela regulação de secreção, transporte de líquidos e fluxo sanguíneo (RHEE *et al.*, 2009; WALLACE & SHARKEY, 2012).

Podem-se resumir as funções motoras do estômago em basicamente três momentos: o primeiro, onde há armazenamento de alimentos até sofrerem processamento no duodeno; o segundo no qual há a mistura destes alimentos junto às secreções gástricas, até a formação de um semifluido e o terceiro ocorrem esvaziamento lento do estômago até ao intestino delgado (GUYTON e HALL, 1996). É através da acetilcolina (ACh) que a atividade do SNE é modulada pelo Sistema Nervoso Central, que por meio de estímulos visuais, olfativos, e do paladar ocorre a

secreção de ácido gástrico. O indutor mais potente da secreção gástrica é uma substância chamada gastrina a qual é produzida por células G do antro estomacal. Em contrapartida, a somatostatina (SST) é a substância inibitória da secreção de ácido gástrico, sintetizadas por células D do antro. Em pacientes portadores de *Helicobacter pylori*, estas células D mostram-se diminuídas, e, portanto ocorre inibição da SST, e com isso, a concentração de gastrina pode tornar-se aumentada (WALLACE e SHARKEY, 2012).

Já o peristaltismo, pode-se dizer que são reflexos advindos da presença de bolo alimentar no intestino (WALLACE e SHARKEY, 2012). Estudos demonstram que há um hormônio peptídico chamado motilina que é liberado no intestino e seus agonistas têm a capacidade de aumentar e estimular a motilidade intestinal aumentando o esvaziamento, sendo usados também clinicamente (SANGER, 2008). Há também outros tipos celulares importantes que compõem esta interação neural-muscular, pode-se citar a célula intersticial de Cajal que possui a ação de estabelecer o ritmo elétrico, regulando a frequência das contrações nas várias regiões intestinais, e se localiza dispersa nas paredes do intestino (WARD *et al.*, 2004).

Desde o nascimento, o trato gastrintestinal humano sofre colonização de vários micróbios e funciona como habitat para diversas espécies de organismos durante toda a vida, sendo que a população microbiana normalmente permanece constante. No ambiente estomacal, a microbiota não é muito diversificada devido à presença de ácido clorídrico, assim, somente organismos acidotolerantes são encontrados, porém em pequenas quantidades, como: *Lactobacillus* e *Streptococcus* spp. que são produtores de ácido lático. Também mostra-se presente o *Helicobacter pylori*, sendo o agente causador de algumas doenças deste sistema. Devido à administração de fármacos que neutralizam ou reduzem a produção de ácido gástrico, a microbiota estomacal pode tornar-se drasticamente alterada tanto em quantidade quanto em diversidade (MURRAY, 2014).

4.2 Características do Microrganismo

4.2.1 Histórico

Em 1982, dois pesquisadores, Barry J. Marshall e J. Robin Warren realizaram uma pesquisa na qual durante 12 semanas, 100 pacientes foram examinados, utilizando-se aspectos como idade, sexo e incidência de úlceras pépticas. Estes pacientes foram submetidos a um questionário para detectar fontes de infecção ou relacionar causas de gastrites ou uma infecção por *Campylobacter*, bem como exames endoscópicos, histológicos e microbiológicos. Constatou-se que 58 pacientes possuíam bactérias espiraladas e 75% deles apresentavam dor. Como resultado, pela primeira vez foi identificada uma nova espécie bacteriana nunca cultivada antes, mas que sua morfologia apresentava-se muito próxima ao *Campylobacter*, para surpresa dos pesquisadores. Porém o que a diferiu do gênero *Campylobacter* foi sua composição flagelar, entretanto, inicialmente foi classificada neste gênero (MARSHALL e WARREN, 1984).

Em uma nova etapa de classificação, no ano de 1989, criou-se um novo gênero chamado *Helicobacter* que significa haste espiral, em que o *Campylobacter pylori* seria então reclassificado como *Helicobacter pylori*, devido a diferenças genéticas (OWEN, 1998). Em uma atitude curiosa e inusitada, Marshall utilizou a si mesmo como “cobaia” para detecção de *H. pylori*, tomando uma cultura pura do microrganismo (10^9 organismos) e após cinco dias, começou a apresentar alguns sintomas como náuseas no início da manhã e vômitos contendo suco gástrico. No décimo dia, realizou exame histológico e cultura que mostraram gastrite aguda com muitos *H. pylori* presentes. Através deste experimento, Marshall conseguiu relacionar a presença deste microrganismo às gastrites (GREGORY, 2004).

4.2.2 Morfologia e Identificação

O *Helicobacter pylori* é um bacilo espiralado, Gram-negativo, microaerofílico (cresce bem em presença de pequenas quantidades de oxigênio), possui ótima motilidade devido aos inúmeros flagelos em um dos polos e cresce a uma temperatura de 37°C. Normalmente, este microrganismo possui de dois a seis flagelos com bainha, que permitem sua mobilidade na camada mucosa do epitélio gástrico, cada flagelo exibe em sua estrutura, um bulbo na extremidade distal que representa uma dilatação da bainha flagelar. Esta bainha por si só, é uma extensão da membrana externa da bactéria e tem função de proteger a estrutura flagelar do

ataque do ácido gástrico. Mede cerca de 3,5 μ m de comprimento por 0,5 a 1 μ m de espessura. Apresenta-se na forma de espiral em culturas recentes, porém quando as culturas estão envelhecidas, pode exibir forma esférica ou cocoíde. Seu crescimento ocorre de três a seis dias em placas com meio de ágar sangue ou chocolate e suas colônias são translúcidas, com diâmetro de 1-2mm (JAWETZ *et al.*, 2012; BLASER e PEREZ-PEREZ, 1996; SPOHN & SCARLATO, 2001).

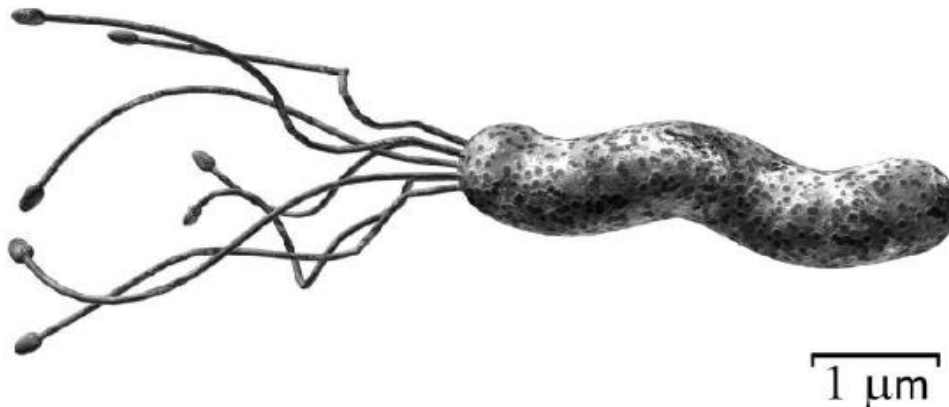


Figura 1. *Helicobacter pylori*. Imagem em 3 dimensões (MARSHALL, 2002).

4.2.3 Características Bioquímicas

As principais características bioquímicas do *Helicobacter pylori* são enzimas oxidase e catalase positivas, e produção intensa da enzima urease, esta enzima hidrolisa a ureia em amônia (composto alcalino), conferindo um ambiente favorável ao crescimento do microrganismo com pH elevado na área (JAWETZ *et al.*, 2012 e TORTORA, 2012).

4.3 Patogenia e Patologia

São bactérias móveis que possuem a capacidade de atravessar o muco gástrico e se aderir às células epiteliais gástricas por meio de proteínas de adesão. O *H. pylori* é capaz de colonizar o estômago de seres humanos por longos períodos. Podem-se citar alguns fatores de virulência relacionados às doenças causadas por este agente: habilidade para colonizar a mucosagástrica e causar inflamação,

resultando em alterações na síntese de ácido gástrico e lise celular (MURRAY *et al.*, 2014).

Um fator essencial e de extrema importância na patogênese do *H. pylori*, é sua resistência ao ácido clorídrico. Esta característica permite sua colonização e estabelecimento na mucosa gástrica. Neste ambiente, a enzima urease hidrolisa a uréia contida no suco gástrico, em condições fisiológicas normais, produzindo amônia, que por sua vez, funciona como receptor de íons H⁺, produzindo um pH neutro no interior da bactéria, proporcionando resistência à acidez gástrica (WEEKS & SACHS, 2001). Devido ao seu tropismo pela mucosa gástrica, o *H. pylori* possui outro fator de virulência importante que é a aderência às células epiteliais, por meio das adesinas. Os produtos tóxicos produzidos pela bactéria são liberados próximos às células epiteliais e estimulam a produção de citocinas (MAHDAVI *et al.*, 2002). A proteína VacA é conhecida como “citotoxina vacuolizante” e codificada pelo gene *vacA* apresenta três atividades celulares: produção de vacúolos no interior das células, indução de apoptose e ativação de linfócitos TCD4⁺ (BARBOSA & SCHINONNI, 2011). Outro fator de virulência é a presença do gene *cagA*. Linhagens positivas para o gene tendem a serem mais virulentas do que as negativas. As positivas interagem mais com o hospedeiro, induzindo altos níveis de citocinas IL-1 β (interleucina-1 β) e IL-8 (interleucina -8), tanto *in vitro* quanto *in vivo* (BLASER; BERG, 2001). Este gene está relacionado também ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico (PEEK *et al.*, 1999).

A infecção causada pela bactéria desencadeia uma resposta inflamatória e imune que agrava as lesões no epitélio, porém estas respostas não são suficientes para eliminar o agente do hospedeiro. Na prática clínica, não é comum a detecção da infecção bacteriana, em sua fase aguda. Em poucos dias, após a contaminação, forma-se um denso infiltrado de neutrófilos polimorfonucleares e um exsudato que se adere ao epitélio gástrico, e ao mesmo tempo, acontece uma hipocloridria, contudo a secreção ácida gástrica volta em poucos meses (SIQUEIRA *et al.*, 2007). A formação deste infiltrado inflamatório agudo pode dar lugar à gastrite crônica ativa, e também o desenvolvimento de úlcera péptica. Este agente, segundo estudos, apresenta possível papel no carcinoma gástrico (KODAIRA *et al.*, 2002).

4.4 Doenças Associadas à Presença do *H. pylori*

Considerado a maior causa de gastrite, o *Helicobacter pylori*, também mostra-se associado a úlceras pépticas (úlceras duodenais e gástricas) bem como no desenvolvimento de linfoma e câncer gástrico em humanos, sendo assim, configura-se um problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. Importante ressaltar que fatores genéticos, idade, práticas de higiene, ambiente em que os hospedeiros vivem, podem contribuir para a progressão inicial da infecção por esta bactéria (BROWN, 2000; McCOLL, 1997).

4.4.1 Úlceras Pépticas

As úlceras pépticas podem ser descritas como lesões na mucosa gástrica ou duodenal, que acometem áreas onde há exposição ao ácido gástrico. É uma doença crônica recorrente onde ocorre deficiência na cicatrização de feridas gástricas (GRAHAM, 2014). Quando o *H. pylori* infecta o hospedeiro, há um estímulo na liberação de gastrina que leva à secreção de maior quantidade de ácido em pacientes com úlcera duodenal (McCOLL, 1997). O microrganismo induz alterações na regulação da secreção ácida e alterações na secreção de bicarbonato duodenal, devido aos danos frequentes causados na mucosa pelo tabagismo (GRAHAM, 2014). O uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINE's) e outras causas idiopáticas, podem acarretar a recorrência de úlcera após tratamento terapêutico e erradicação do agente (BARBOSA & SCHINONNI, 2011). Dados mostram que 10% a 15% dos pacientes que desenvolveram gastrite crônica, também desenvolverão úlcera péptica, sendo que este microrganismo mostra-se responsável por 85% das úlceras gástricas e 95% das úlceras duodenais (MURRAY *et al.*, 2014).

4.4.2 Carcinoma e Linfoma Gástricos

Em 1994 a Agência Internacional para Pesquisa do Câncer classificou o *H. pylori* como um carcinógeno para câncer gástrico humano após alguns achados que evidenciaram sua relevância na patogênese do câncer de estômago. Porém, há pesquisadores que rebatem a informação por acreditarem que a Agência foi

precipitada. Os estudiosos acreditam que o *H. pylori* parece participar apenas do processo inicial, levando à inflamação crônica e não nos processos seguintes que levam ao desenvolvimento de câncer (BROWN, 2000).

Estudos com modelos animais são realizados para melhor compreensão da atuação dos fatores de virulência nos mecanismos da oncogênese. Em um estudo feito por Ohonishi *et al.* (2008), camundongos foram utilizados para expressar o gene *cagA*, isto evidenciou que este gene é uma oncoproteína bacteriana e que está diretamente relacionado às neoplasias, possuindo ações oncogênicas específicas em células gastrintestinais e hematopoiéticas. Sugeriu-se também que para o desenvolvimento de carcinoma gástrico não ocorre necessariamente processo inflamatório crônico.

Podem ocorrer também infiltrados na mucosa gástrica de tecidos linfóides associados à infecção por *H. pylori*, e assim desenvolver o linfoma MALT (MURRAY *et al.*, 2014). Acredita-se que a presença do microrganismo proporcione um estímulo antigênico levando ao crescimento do linfoma MALT no estômago. Os resultados dos tratamentos realizados com antibióticos em pacientes não parecem ser piores do que os tratados com quimioterapia, radioterapia ou cirurgia. Pacientes com linfoma MALT associado ao *H. pylori*, são tratados com associação de antibiótico e inibidores de bomba de prótons, em virtude da relação confirmada entre a erradicação do *Helicobacter pylori* e a remissão completa ou parcial do linfoma MALT, enquanto, pacientes que não apresentam *H. pylori* no estômago, passam por tratamento oncológico (BARBOSA & SCHINONNI, 2011).

4.5 Vias de Transmissão de *Helicobacter pylori*

Embora seja possível existir reservatórios ambientais deste agente, o ser humano é considerado seu principal reservatório. Dentre os meios de transmissão pontuados, estudos com famílias numerosas, em condições habitacionais de aglomeração e portadores, mostraram que a transmissão interpessoal é a mais importante. As vias de transmissão deste agente é um dos temas mais estudados e controversos desde sua descoberta (SIQUEIRA *et al.*, 2007). De acordo com Kodaira *et al.* (2002), o mecanismo exato de transmissão do *H. pylori* é desconhecido, mas é sabido que esta bactéria alcança a mucosa gástrica pela boca. Apesar da via de

transmissão pessoa-pessoa ser importante, não foi possível determinar se as vias oral-oral ou fecal-oral são as principais ou se ocorrem simultaneamente.

Há a sugestão de que gatos domésticos possam ter um papel na transmissão para humanos (DUYNHOVEN & JONGE, 2001). Um estudo realizado por Grubelet *et al.* (1997), demonstrou pela primeira vez que a mosca doméstica pode ser capaz de transmitir o *H. pylori* através de seus excrementos, contaminando alimentos, esta hipótese pode mostrar-se mais significativa em áreas pobres em saneamento. Deve-se ressaltar que endoscópios são vias de transmissão desta bactéria caso sua descontaminação e processos de limpeza não forem feitos adequadamente (BROWN, 2000).

4.5.1 Oral-oral

O fato do *H. pylori* estar presente no suco gástrico torna-se um possível indicativo de transmissão oral-oral, e também o vômito e o refluxo esofágico podem ser um meio de propagação deste agente. Além disso, há indícios de que o *H. pylori* possa se instalar na placa dentária e na saliva (SIQUEIRA *et al.*, 2007). Um estudo realizado por Goodman *et al.* (1996) na Colômbia, mostrou que indivíduos ao utilizarem copos que não foram lavados e usados por outras pessoa anteriormente, contribui para aumento da infecção. Na Austrália, observou-se significativa associação entre resultados positivos para *H. pylori* e elevado número de placas dentárias na superfície dental, sendo que provavelmente a placa dental pode funcionar como reservatório do microrganismo possibilitando a transmissão pessoa-pessoa, bem como a ingestão da bactéria e inoculação do estômago (PEACH; PEARCE; FARISH, 1997).

4.5.2 Fecal-oral

O primeiro relato conhecido de isolamento do *Helicobacter pylori* em amostra de fezes, foi descrito por Thomas *et al.* (1992), onde, em um grupo de 23 crianças da Gâmbia (África), nove apresentaram a bactéria em seu material fecal. Porém o mecanismo de transmissão do agente por esta via não é bem esclarecido, sendo

exposta a possibilidade de contaminação da água com fezes. Um estudo epidemiológico no Chile sugeriu a transmissão do *H. pylori* por meio do consumo de alimentos vegetais crus que foram irrigados com água contaminada associada à soro positividade da bactéria (DUYNHOVEN & JONGE, 2001).

4.5.3 Iatrogênica

O processo de endoscopia é um método médico muito utilizado para realizar diagnósticos de doenças gastrintestinais. Os endoscópios podem ser contaminados por microrganismos durante os exames e, quando inadequadamente processados, podem permitir sua sobrevivência e multiplicação. Por este motivo, *H. pylori* pode ser transmitido durante e após o exame, de paciente para paciente. Rotinas de limpeza e desinfecção inadequadas podem representar risco para aquisição não somente *Helicobacter pylori*, mas de outros microrganismos como *Salmonella* (AXON, 1991). Em um estudo realizado no Japão por AKAMATSU *et al.* (1996), concluiu que a causa dos pacientes serem infectados por *H. pylori* após serem submetidos à endoscopia não era porque o agente apresentava resistência aos desinfetantes, e sim, pela realização inadequada dos procedimentos de desinfecção resultantes da falta de conhecimento sobre a contaminação causada por esta via de transmissão.

4.6 Testes Diagnósticos Invasivos e Não Invasivos

Os testes diagnósticos são divididos em: invasivos e não invasivos. Os não invasivos são aqueles cuja endoscopia não é utilizada e baseiam-se em evidências indiretas para indicar a presença do *H. pylori*, enquanto que os testes invasivos são aqueles que, através do procedimento de endoscopia, colhem material para detectar a infecção (CUSTÓDIO, 2005). O teste respiratório de ureia é o método não invasivo mais utilizado; também se utiliza o teste sorológico que pesquisa anticorpos anti-*H. pylori* no sangue, porém este teste não evidencia a atividade bacteriana. Já no teste invasivo, é comum a realização de biópsia por meio de endoscopia, sendo que este material biopsiado pode ser analisado pelo teste rápido da urease, utilizado para cultura, bem como para histologia (BARBOSA & SCHINONNI, 2011).

4.6.1 Testes Invasivos

- Biópsia seguida de PCR – Reação em Cadeia de Polimerase

O PCR é um método que apresenta alta especificidade e sensibilidade e permite a análise diretamente das amostras submetidas às biópsias tanto gástricas como duodenais, utilizando suco gástrico, placas dentárias, saliva, cultura e fezes. Apresenta grande importância em estudos epidemiológicos para identificar reservatórios ambientais e para determinar a via de transmissão deste agente (SIQUEIRA *et al*, 2007).

- Teste Rápido da Urease

O Teste Rápido da Urease (TRU) é considerado um método de baixo custo, fácil de realizar e de resultados rápidos, se comparado ao teste histológico. Porém há a possibilidade de contaminação da preparação com outras bactérias produtoras de urease como *Proteus spp.* e *Pseudomonas spp.*, que podem modificar a cor do teste enquanto fica estocado, por isso, aconselha-se fazer a preparação com ureia e o indicador de pH, geralmente o vermelho de fenol, diariamente. Este teste baseia-se na produção de urease pelo *Helicobacter pylori*. A ureia é hidrolisada em amônia e, com a consequente mudança de pH, ocorrerá mudança de cor da solução (ORNELLAS, 2000). O teste é relativamente sensível (75% e 95%) e altamente específico (aproximadamente 100%). Um resultado positivo é definitivo para uma infecção ativa (MURRAY *et al.*, 2014).

- Teste Histológico

Para a realização deste método é preciso obtenção de dois ou mais fragmentos da mucosa antral. Para melhorar a precisão e qualidade do resultado do teste, deve-se proceder a coleta de dois fragmentos antral e dois do corpo gástrico. Há relação entre densidade de bactérias coletadas e a sensibilidade das colorações

utilizadas (Hematoxilina-eosina - HE e Giemsa), pois quando o material estomacal é obtido, se a densidade bacteriana na amostra é pequena, a sensibilidade da coloração é baixa, ao passo que se a densidade bacteriana for alta, a sensibilidade da coloração é boa (CUSTÓDIO, 2005). Laine *et al.* (1997) realizaram um estudo relacionando a densidade bacteriana com a sensibilidade dos corantes (Hematoxilina-eosina e Giemsa) e encontraram a variação da sensibilidade de acordo com a densidade bacteriana para o HE de 70% a 98% e especificidade variando de 89% a 98%, e para o Giemsa, sensibilidade de 64% a 96% e especificidade de 98% a 100%.

Para Murray *et al.*(2014),a coloração com prata, Warthin-Starry, é a mais sensível. A partir de uma amostra clínica, pode-se realizar a microscopia e a referida coloração, considerada padrão-ouro para diagnóstico, por apresentar 100% de sensibilidade e especificidade. O método é importante, pois fornece dados do estado da mucosa gástrica (CUSTÓDIO, 2005).

- Cultura

É possível o isolamento do *Helicobacter pylori* desde que a amostra clínica seja cultivada em meio enriquecido com sangue, hemina ou carvão ativado, sendo necessária uma atmosfera microaerofílica, por mais de duas semanas, para incubação. Este método desempenha o papel de testar a suscetibilidade da bactéria aos antimicrobianos (MURRAY *et al.*, 2014). Entretanto, alguns fatores podem interferir no seu crescimento como número de biópsias, tempo decorrido após o procedimento, incluindo o transporte, temperatura e o método de cultivo, tornando-se de difícil cultivo. (SIQUEIRA *et al.*,2007).

Foi desenvolvido no Brasil por Queiroz, *et al.* (1987) o meio BHM (Belo Horizonte Medium) preparado utilizando como base o ágar BHI (Infusão Cérebro Coração) suplementado com 10% de sangue de carneiro contendo uma concentração final de 6mg de vancomicina por litro, 20mg de ácido nalidíxico por litro, 2mg de anfotericina B por litro e 40mg de TTC (Cloro de Trifenil Tetrazólico), este meio se mostra, nos dias atuais, muito eficiente para detecção e isolamento do *Helicobacter pylori*, que cresce como colônias circulares com aspecto brilhante pigmentadas em dourado.

4.6.2 Testes não invasivos

- Sorologia

Pelo fato do *H. pylori* causar resposta imunológica local e sistêmica, pode ser utilizado teste sorológico para detecção de anticorpos, principalmente as imunoglobulinas dos grupo A e G -IgA e IgG que podem persistir por meses. O teste de ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) é o mais sensível e específico em todos os países quando realizado em pacientes adultos. Há possibilidade de resultados falsos-negativos em poucas semanas ou meses após uma nova infecção, pois a estimulação antigênica pode ser lenta (PORTORREALE e KAWAKAMI; 2002). Este tipo de teste não pode ser utilizado para discernir se trata de uma infecção atual ou passada pelo motivo dos títulos de anticorpos persistirem por anos, porém podem ser muito úteis para detectar se o paciente foi exposto a esta bactéria e avaliar inicialmente um paciente sintomático, bem como utilização em estudos epidemiológicos (MURRAY *et al.*, 2014).

- Teste Respiratório com Uréia

O teste respiratório com uréia tem como princípio detectar a atividade da urease produzida pelo *H. pylori*. A ureia marcada com carbono C^{13} ou C^{14} é ingerida pelo paciente e será clivada pela urease contida no estômago, resultando em amônia e bicarbonato. O bicarbonato é então absorvido e convertido em CO_2 no pulmão e, quando o paciente expira, o ar é coletado em uma bolsa ou outro recipiente apropriado. Assim, identifica-se a atividade de carbono marcado por cintilação ou espectrografia (PATEL *et al.*, 2014; BROWN, 2000; SIQUEIRA *et al.*, 2007). Sua sensibilidade e especificidade ultrapassa os 90% na maioria dos estudos realizados (PATEL *et al.*, 2014).

4.7 Tratamentos

A erradicação do *Helicobacter pylori* é um aspecto crucial no tratamento de doenças causadas por este agente, porém, a terapia medicamentosa não se mostra eficaz em todos os pacientes que fazem seu uso. Alguns pacientes podem permanecer infectados mesmo sendo submetidos a vários tratamentos consecutivos. As razões destas falhas são incertas. São conhecidos alguns fatores que podem causar estas falhas de tratamento como a resistência bacteriana aos antibióticos, baixa adesão do paciente ao tratamento, alta acidez gástrica, alta carga bacteriana, bem como o custo do tratamento até o estilo de vida do paciente como uso de drogas ou tabagismo (KUO *et al.*, 2012, FRANCESCO *et al.*, 2012, WU *et al.*,2012).

4.7.1 Terapêutico – Quimioterapia antibacteriana

De acordo com Wu *et al.* (2012), utiliza-se um regime sequencial de terapia dupla administrando-se um inibidor de bomba de prótons (IBP) e amoxicilina durante 5 dias, isto seguido de uma terapia de três drogas utilizando um IBP, claritromicina e tinidazol ou metronidazol, igualmente durante 5 dias, entretanto, alguns pacientes podem apresentar uma dupla resistência à claritromicina e ao metronidazol (WU *et al.*,2012). A resistência à claritromicina pode comprometer a erradicação do *H. pylori*. A tripla terapia mostra-se mais eficaz tendo uma melhor taxa de erradicação quando utilizadas contra linhagens sensíveis à claritromicina (88%), enquanto aquelas resistentes ao antibiótico demonstram menor erradicação (18%). Por isso, recomenda-se que a primeira linha da terapia não seja realizada em países ou áreas cuja resistência à claritromicina seja maior que 15-20% (KUO; *et al.*, 2012). Outro regime que pode ser utilizado é a associação de quatro drogas: IBP, claritromicina, amoxicilina e metronidazol. Há indicação de que esta terapia seja mais adequada em áreas onde há alta taxa de dupla resistência (WU *et al.*,2012).

A terapia de segunda linha utilizada é a quádrupla, com bismuto, ou seja, constituída de bismuto, metronidazol e tetraciclina com um IBP, e que demonstra boa ação na erradicação do *H. pylori*(WU *et al.*,2012). Um estudo realizado por Morain *et al.* (2003) demonstrou que as taxas de erradicação da bactéria

ultrapassam 90% e que quando administrado por 10 dias pode superar a resistência ao metronidazol. Entretanto, no caso das áreas onde há alta resistência a claritromicina, a terapia quádrupla é considerada de primeira linha. O tratamento desta linha normalmente dura por volta de 10 a 14 dias (KUO et al, 2012). Pacientes que tiveram falhas em seu tratamento podem utilizar a levofloxacina no lugar da claritromicina (WU et al.,2012).

Segundo a IV Consenso de Maastricht a terceira linha de tratamento é feita após a segunda linha ter falhado e se recomenda a realização do teste de sensibilidade antimicrobiana e a prescrição de antibióticos não utilizados antes (MALFERTHEINER et al., 2012). A monoterapia, ou seja, um único antibiótico isolado ou associado com bismuto não demonstra eficácia (MURRAY et al., 2014).

4.7.2 Cirúrgico

Freitas (2009) publicou uma nota comemorativa aos 25 anos de descobrimento do *Helicobacter pylori* ressaltando que os experimentos feitos pelos pesquisadores australianos Marshall e Warren, permitiram correlacionar a causa de úlceras pépticas com a presença do microrganismo. A descoberta revolucionou o tratamento até os dias de hoje, havendo diminuição da frequência de procedimentos cirúrgicos de tratamento.

A indicação cirúrgica para tratamento de úlceras pépticas é rara na atualidade, pois os tratamentos disponíveis são eficazes. Em casos raros, pode ocorrer a indicação cirúrgica em presença de sangramentos nas ulcerações ou perfuração intestinal ou gástrica (FERREIRA & ROLANDA, 2011).

4.7.3 Mudanças de hábitos alimentares e comportamentais

Segundo Olafsson e Berstad (2003), não há nenhum estudo completo que mostre mudanças no estilo de vida feitas por pacientes após erradicação do *H. pylori*. Os autores realizaram um estudo com dois grupos de pacientes, um com pacientes com úlceras pépticas e outro com pacientes com gastrite e/ou duodenites e compararam os grupos que foram, ambos, tratados com terapia anti-*Helicobacter pylori*. Os pesquisadores observaram se após a erradicação da bactéria, os pacientes viveriam uma vida não saudável pelo fato da melhora dos sintomas e da

tolerância a alguns alimentos após erradicação.

Os referidos autores utilizaram alguns parâmetros antes e depois do tratamento como a ingestão de alguns alimentos (por exemplo, café, tomate, frutas) que são pouco tolerados pelos pacientes portadores do *H. pylori*; entre pacientes que sustentam o hábito de fumar, bem como não fumantes, entre outros aspectos. Os piores resultados na erradicação deste agente foram em fumantes, sendo que neste estudo a porcentagem de erradicação em fumantes foi de 88,9%, em ex-fumantes foi de 93,3%, enquanto que em pacientes que nunca fumaram foi de 100%. Embora as úlceras pépticas desapareçam após a erradicação da bactéria, os dois pesquisadores afirmam que pacientes fumantes devem ser orientados a parar de fumar.

Após a erradicação do microrganismo, percebeu-se um aumento no consumo de café e o suco de laranja, provavelmente pela maior tolerância a estes alimentos. Olafsson e Berstad concluíram que embora os pacientes tenham obtido uma digestão mais tolerante através da erradicação do *H. pylori*, eles devem manter um estilo de vida saudável, enquanto que o fumo continua a ser um causador de problemas de saúde e que pode comprometer a vida de muitos pacientes.

4.8 Resistência bacteriana

A resistência primária a antibióticos é considerada a principal causa de falha na eficácia do tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori*, sendo que a claritromicina continua a ser o antibiótico mais potente contra o agente nos padrões de terapias disponíveis atualmente (FRANCESCO et al, 2012). As causas da alta resistência à claritromicina são devido ao seu uso em longo prazo, utilizada em infecções do trato respiratório, bem como as mutações, sendo que a maioria destas ocorre na adenina nas posições de transição de RNAr, enquanto que a substituição de adenina por citosina é menos frequente, mostrando-se responsáveis por sua resistência em mais de 90% nos países em desenvolvimento. Embora a resistência ao metronidazol esteja aumentando nos países em desenvolvimento, tal resistência atribuída a este antimicrobiano demonstra pouco e limitado impacto na erradicação e resultados terapêuticos, (KUO et al., 2012; FRANCESCO et al.,2012). Um estudo de escala global realizado por Francesco et al.(2010), mostrou distintas taxas de

resistência em diferentes áreas continentais. As taxas de resistência bacteriana à claritromicina foram de 29,3% na América do Norte, 18,9% na Ásia e 11,1% na Europa. Enquanto que ao metronidazol foi de 44,1% na América do Norte, 92,4% na África, 37,1% na Ásia e 17% na Europa.

Pelo fato da alta resistência ao metronidazol ocorrer em muitos países, devem ser utilizadas doses mais altas (BRITO & ALMEIDA; 2013). A resistência ao levofloxacinó aumentou de forma rápida em geral no mundo todo em torno de 16,2%, já a resistência apresentada pela amoxicilina e tetraciclina observada é relativamente baixa (FRANCESCO *et al.*, 2010; KUO *et al.*, 2012; FRANCESCO *et al.*, 2012).

Embora trabalhos brasileiros indiquem que a resistência à claritromicina tem aumentado mais que 15%, outros estudos demonstram taxas aceitáveis de erradicação, de 87% (BRITO & ALMEIDA; 2013). Um estudo realizado no Brasil por Magalhães *et al.* (2002) demonstrou que as taxas de resistência ao metronidazol e à claritromicina foi de 107 (52,97%) e 20 (9,85%) isolados, respectivamente, em 202 amostras. E que a resistência observada em ambas as drogas foi em 15 linhagens (7,43%). A resistência ao metronidazol foi associada às mulheres.

4.9 Epidemiologia do *Helicobacter pylori* no mundo

A prevalência do *Helicobacter pylori* é muito variável nos aspectos geográficos, étnicos, etários e nos fatores socioeconômicos e tem diminuído em muitas partes do mundo, nos últimos anos. De uma forma geral, a prevalência do agente é alta em países em desenvolvimento e menor em países desenvolvidos, esta variação ocorre principalmente devido às diferenças socioeconômicas das populações, isto torna esta infecção uma questão de saúde pública (HUNT *et al.*, 2011). Os dados não surpreendem, pois alguns fatores de risco para aquisição de infecção por *H. pylori*, além do baixo nível socioeconômico, são casas superlotadas, várias crianças que dormem juntas, irmão em grande número, água contaminada, isso tudo é comum em países em desenvolvimento (MANDEVILLE *et al.*, 2009).

É estimado que 50% da população mundial esteja infectada pelo *H. pylori* (HUNT *et al.*, 2011; MANDEVILLE *et al.*, 2009). Um ponto marcante é a aquisição do agente em relação à idade. Há a tendência de que indivíduos sejam infectados muito

mais cedo nos países em desenvolvimento do que em países ocidentais. Em muitos países em desenvolvimento a taxa de infecção ultrapassa os 50% em crianças por volta dos cinco anos de idade. Uma possibilidade curiosa de transmissão via oral-oral na tenra infância poderia ser o hábito da pré-mastigação de alimentos, feito pelas mães antes de alimentar seus filhos, costume comum no sudeste da Ásia e na África (MANDEVILLE *et al.*, 2009). A tabela a seguir mostra um panorama da prevalência de *Helicobacter pylori* de forma global relacionando à idade de aquisição.

Tabela 1. Infecção global de *Helicobacter pylori* (HUNT *et al.*, 2011).

Country	Age groups	Prevalence	Country	Age groups	Prevalence
Africa			Siberia	Adults	85%
Ethiopia	2-4	48%	South Korea	16	56%
Ethiopia	6	80%	South Korea	≥16	40.6%
Ethiopia	Adults	>95%	Sri Lanka	6-19	67%
Nigeria	5-9	82%	Sri Lanka	Adults	72%
Nigeria	Adults	91%	Taiwan	9-12	11%
	Adults	70-90%	Taiwan	13-15	12.3%
			Taiwan	≥ 25	45.1%
Central America				Adults	50-80%
Guatemala	5-10	51%	Australia		
Guatemala	Adults	65%	Australia	1-59	15.4%
Mexico	5-9	43%		Adults	20%
	Adults	70-90%	Europe		
North America			(Eastern)	Adults	70%
Canada	5-18	7.1%	(Western)	Adults	30-50%
Canada	50-80	23.1%	Albania	16-64	70.7%
USA and Canada	Adults	30%	Bulgaria	1-17	61.7%
South America			Czech Republic	5-100	42.1%
Bolivia	5	54%	Estonia	25-50	60%
Brazil	6-8	30%	Germany	50-74	48.8%
Brazil	10-19	78%	Iceland	25-50	36%
Brazil	Adults	82%	Netherlands	2-4	1.2%
Chile	3-9	36%	Serbia	7-18	36.4
Chile	Adults	72%	Sweden	25-50	11%
	Adults	70-90%	Switzerland	18-85	26.6%
			Switzerland	18-85	11.9%
Asia			Middle East		
Bangladesh	0-2	50-60%	Egypt	3	50%
Bangladesh	0-4	58%	Egypt	Adults	90%
Bangladesh	8-9	82%	Libya	1-9	50%
Bangladesh	Adults	>90%	Libya	10-19	84%
Hong Kong	6-19	13.1%	Libya	Adults	94%
India	0-4	22%	Saudi Arabia	5-9	40%
India	10-19	87%	Saudi Arabia	Adults	80%
India	Adults	88%	Turkey	6-17	64%
India, south	30-79	80%	Turkey	Adults	80%
Japan, 3 areas	20-70+	55.4%			
Japan, western	Adults	70.1%			
Siberia	5	30%			

4.10 Processamento de Endoscópios

Segundo diretrizes da Sociedade Americana para Endoscopia Gastrointestinal (ASGE), graças ao progresso na tecnologia endoscópica, a prática

da medicina tem demonstrado avanços em relação ao trato gastrointestinal. As contínuas melhorias técnicas ampliaram o potencial das terapias endoscópicas. Sendo de fundamental importância que endoscopistas recebam o devido treinamento sobre os aspectos das doenças gastrointestinais, assim como nas técnicas de endoscopia (EARLY *et al.*, 2012).

4.10.1 Descrição e indicações do procedimento clínico

A endoscopia digestiva ou esôfagogastroduodenoscopia(EGD) conceitua-se em um processo no qual permite-se a visualização do esôfago, estômago e duodeno em sua porção inicial. Um tubo flexível, que contém uma lente, luzes e um canal no qual permitirá realização de uma coleta de material ou de um tratamento, é introduzido através da boca do paciente sob sedação. No exame, o paciente deve estar com o estômago vazio, sendo necessário jejum absoluto (não ingerir nem água) nas oito horas que antecedem o procedimento. Na sala de exame, o paciente fica deitado do lado esquerdo e toma um medicamento para eliminar bolhas de ar, como dimeticona. Um protetor plástico é colocado entre os dentes para que o paciente não feche a boca durante o procedimento. Para a passagem do tubo flexível não provocar dor ou náuseas, é borrifado um anestésico na garganta. Momentos antes de iniciar o exame, é administrado na veia do paciente um sedativo que o faz adormecer durante todo o processo. Este é um procedimento de rápida duração, em média 15 minutos, sendo obrigatória a presença de um acompanhante devido à ação do medicamento sedativo (FERNANDES, [s.d.]).

De acordo com a ASGE algumas indicações específicas para realização do exame EGD são: sintomas abdominais superiores que podem persistir mesmo após terapêutica apropriada; disfagia ou odinofagia; sintomas de refluxo esofágico que persistem ou retornam mesmo quando tratado corretamente; vômitos persistentes sem causa conhecida; síndrome de polipose adenomatosa familiar; para confirmação e diagnóstico histológico específico de lesões que foram detectadas radiologicamente (suspeita de lesão neoplásica ou úlceras esofágicas ou gástricas, por exemplo); indicação de coleta de amostra de fluidos e tecidos; entre outras (EARLY *et al.*, 2012).

Carbonari *et al.* (2012), em seu estudo, coletaram dados de exames de

endoscopia digestiva alta no Serviço de Endoscopia Digestiva da Santa Casa de São Paulo, onde um dos aspectos pontuados no estudo foram as indicações para os exames. Em 776 exames realizados, as indicações mais frequentes foram por dispepsia (243 indicações), dispepsia associada a DRGE (Doença do Refluxo Gastresofágico) com 122 indicações e DRGE sozinho, 118 indicações, enquanto que para controle de *H. pylori* foram 32 indicações de exame.

4.10.2 Estrutura do endoscópio flexível e suas implicações

O endoscópio de fibra óptica para exames do trato gastrointestinal foi desenvolvido em meados de 1950, a partir disso, permitiu-se a projeção de instrumentos flexíveis para diagnóstico, de forma que não seria possível se fazer utilizando instrumentos rígidos. Mais recentemente, são utilizados vídeoendoscópios. O endoscópio flexível é um equipamento complexo, sua estrutura consiste em uma cabeça-controladora e um eixo flexível em que sua ponta pode ser manobrada. Esta cabeça conecta-se à uma fonte de luz através de um “cordão umbilical” onde ocorre a passagem de água, ar e também a sucção de líquidos. (ALVARADO e REICHELDERFER, 2000).

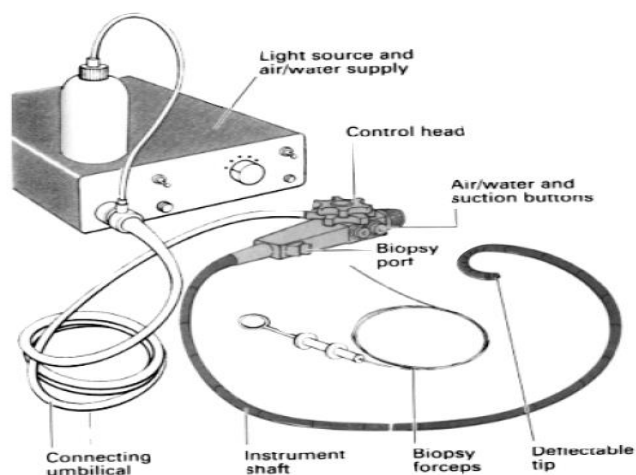


Figura 2. Estrutura de um vídeo endoscópio (ALVARADO e REICHELDERFER, 2000)

Segundo a ASGE, os endoscópios flexíveis são instrumentos complexos reutilizáveis nos quais sua superfície externa e canais internos para passagem de ar e água, bem como seus acessórios, são expostos aos fluidos corporais, detritos orgânicos e outros contaminantes, e estas áreas podem ser de difícil acesso aos

germicidas químicos. Devido a estes instrumentos serem sensíveis ao calor, não podem ser autoclavados (NELSON *et al.*, 2001).

Portanto, faz-se necessário a fabricação de endoscópios que facilite sua limpeza e desinfecção, evitando em seu *design* ângulos agudos, aspereza ou porosidade, pois estas estruturas permitem o acúmulo de material orgânico, gerando risco de transmissão de infecções via o exame de endoscopia (NELSON *et al.*, 2001; ALVARADO e REICHELDERFER, 2000).

4.10.3 Soluções desinfetantes recomendadas

Para a destruição de bactérias, fungos, vírus e micobactérias é recomendada a desinfecção de alto nível na impossibilidade do processamento por meio de esterilização por calor úmido. A FDA (*Food and Drug Administration*) aprovou cinco substâncias químicas desinfetantes ou esterilizantes no procedimento de reprocessamento dos endoscópios: glutaraldeído, ácido peracético, peróxido de Hidrogênio, ácido peracético/peróxido de hidrogênio e ortoftaldeído. Porém este processo não destrói necessariamente esporos de bactérias (NELSON *et al.*, 2001).

Segundo o Manual de Limpeza e Desinfecção de Aparelhos Endoscópicos da Agência de Vigilância Sanitária - ANVISA, [2007], o glutaraldeído é uma substância ácida não corrosiva, deve ser ativada e utilizada por imersão tornando-se alcalina, com pH de 7,5 a 8,5. Seu tempo de processamento é de 30 minutos a 20°C, sendo que em uma concentração de 2% é eficaz contra bactérias vegetativas, fungos e a maioria dos vírus, funciona como esterilizante químico se imerso por 8 a 12 horas. O ácido peracético é líquido, utilizado por imersão com tempo de processamento de 30 minutos a 50 a 56°C. No Brasil, é mais utilizado em aparelhos de hemodiálise, porém é indicado internacionalmente para utilização em endoscópios, é um agente oxidante que causa ruptura da membrana celular, ativo contra micobactérias e esporos bacterianos. Pode corroer alguns metais, mas há disponível no mercado ácido peracético compatível com materiais metálicos, sendo possível ser utilizado em endoscópios. Já a indicação do peróxido de hidrogênio é na esterilização de materiais sensíveis ao calor e umidade, feito através de equipamentos automatizados.

O ácido peracético utilizado em conjunto com peróxido de hidrogênio em

uma concentração de 0,08% e 1,0%, respectivamente, é uma substância química esterilizante e os fabricantes de endoscópios devem ser consultados sobre a compatibilidade do produto. O ortoftaldeído foi aprovado pela FDA como um novo produto para desinfecção endoscópica, possuindo vantagens quando comparado ao glutaraldeído como grande estabilidade em um intervalo extenso de pH 3 ao 9, bem como não causa irritação nos olhos e nas fossas nasais, e além disso não é necessária ativação antes de seu uso (ALVARADO e REICHELDERFER, 2000).

4.10.4 Conceitos de limpeza, desinfecção e esterilização

Conforme os conceitos de limpeza e desinfecção da RDC Nº15, de 15 de março de 2012 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, pode-se definir por limpeza a remoção de sujidades (orgânicas e inorgânicas) a fim de reduzir a carga microbiana existente nos produtos para saúde, para isto utiliza-se água, detergentes, produtos e acessórios de limpeza, por meio de ação mecânica (manual ou automatizada), que agem em superfícies internas (lúmen) e externas, de maneira que o produto esteja seguro para manuseio e preparado para desinfecção e esterilização. A desinfecção de alto nível consiste em processo químico ou físico que visa destruir a maioria dos microrganismos de aparelhos semicríticos, inclusive micobactérias e fungos, exceto esporos bacterianos. Ao passo que esterilização atua destruindo toda vida microbiana, inclusive esporos de bactérias (BANERJEE *et al.*, 2008).

4.10.5 Limpeza manual

A limpeza manual é necessária para prevenir a transmissão de infecção pelo endoscópio, que é feita com solução detergente e escovas, esta etapa minimiza a formação de biofilmes bacterianos no interior dos canais do endoscópio (BANERJEE *et al.*, 2008).

A limpeza manual é focada num processo de escovação com solução detergente enzimática de todos os canais de trabalho do aparelho. Esta etapa deve ser feita em uma sala de procedimentos de endoscopia. Deve-se verificar se no endoscópio não há algum dano. Todos os botões ativos, *plugs*, e o topo do anel de

proteção devem ser desmontados, e posteriormente, lavados manualmente utilizando uma escova de cerdas macias. Em seguida, utilizando uma gaze e uma escova de cerdas curtas e macias, a solução detergente enzimática deverá ser utilizada para escovar os canais de biópsia e limpar os canais de ar e água (CHIU; LU; CHIOU, 2015). O aparelho deve ser totalmente imerso em detergente enzimático seguindo as instruções do fabricante para uso adequado da solução, em seguida, as válvulas são removidas e imersas na solução enzimática, na sequência são todas escovadas (ANVISA, 2007).

4.10.6 Secagem, armazenamento e controle do processamento

Para prevenir que ocorram efeitos tóxicos devido a resíduos das substâncias químicas utilizadas na desinfecção do endoscópio, este deve ser adequadamente enxaguado antes da secagem. O enxágue deve ser realizado com água estéril a fim de evitar que ocorra contaminação com *Pseudomonas* e *micobactérias*. Apesar de inadequado, a literatura recomenda o enxágue com álcool seguido de secagem, na impossibilidade de se utilizar água esterilizada não for utilizada, é necessário. (ALVARADO; RECHELDERFER, 2000).

O armazenamento deve ser feito em armários com boa ventilação em ambiente seco e fácil limpar, e em temperatura ambiente (10 a 40°C). As válvulas devem ser retiradas para permitir ventilação durante estocagem. O aparelho deve ser protegido da luz solar e deve ser colocado em posição reta, vertical com a porção de controle pendurada para cima (ANVISA, 2007). Para um melhor controle e qualidade final do processamento, as etapas de desinfecção devem ser feitas somente em salas de processamento (CHIU; LU; CHIOU, 2015).

4.10.7 Fatores que comprometem o processamento do equipamento

A limpeza realizada de forma inadequada pode causar o acúmulo de sangue, bem como de tecidos corporais no aparelho de endoscopia sendo contaminado com microrganismos, transmitindo-os para o próximo paciente a realizar o exame (CHIU; LU; CHIOU, 2015).

Devido às falhas nos processos de desinfecção e/ou esterilização e ao descumprimento destas normas e rotinas pelos profissionais, podem ocorrer infecções. A eficácia do processamento pode ser comprometida devido a vários fatores, sendo eles: a limpeza prévia inadequada do material, a carga orgânica e inorgânica presente no equipamento, o tipo e nível de contaminação microbiana, a concentração de germicida utilizada e a duração da exposição a ele, a estrutura do equipamento (presença de fendas e dobradiças), presença de biofilmes, bem como a temperatura e pH inadequados durante o processamento (RUTALA&WEBER, 2007).

4.11 Infecções por *H. pylori* relacionadas aos exames gástricos

Devido à estrutura complexa do endoscópico e às possíveis dificuldades em sua desinfecção, o aparelho pode ser um fator de risco para transmissão iatrogênica não somente do agente *Helicobacter pylori*, mas também de outros agentes de doenças infecciosas como hepatites B e C, em pacientes submetidos ao exame (BROWN, 2000). Segundo diretrizes da Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal, há poucos relatos sobre a transmissão de *Helicobacter pylori* através de endoscopia. Os relatos na literatura sempre associam sua ocorrência com falhas no reprocessamento do aparelho, embora mais de 61% dos endoscópios tornem-se contaminados após seu uso em pacientes infectados com *H. pylori* (BANEERJE et al., 2008).

Segundo a ASGE, é preocupante esta transmissão de agentes infecciosos durante a realização de uma endoscopia gastrointestinal tanto para os profissionais médicos quanto para a população em geral. Entretanto, a transmissão do *H. pylori* é escassa, e os dados apontam uma frequência estimada de 1 caso em 1,8 milhões de exames. Os relatos de transmissão de infecção bacteriana ou viral, tiveram como causa as falhas na adesão às diretrizes de reprocessamento de endoscópicos. Porém, esta taxa de infecção pode ser mascarada por vigilância incompleta, falta de notificação, infecções assintomáticas, bem como infecções com longo período de incubação. Além disso, alguns fatores são importantes para ocorrência de transmissão através de endoscopia como a concentração de microorganismos, eficácia dos procedimentos de limpeza e desinfecção e a estrutura física do

equipamento. Tais infecções podem ser transmitidas de paciente para paciente, profissionais da saúde para pacientes ou de pacientes para os profissionais da saúde (NELSON *et al.*, 2001).

4.12 Recomendações para um exame seguro

Para minimizar e prevenir falhas durante todo o processo que norteia os exames, algumas recomendações importantes serão pontuadas a seguir:

De acordo com Rutala e Weber (2007), primeiramente, é preciso adesão às diretrizes autorizadas, bem como os fabricantes devem revisar suas recomendações de reprocessamento. Deve existir treinamento adequado para o pessoal que realiza a desinfecção logo no início do emprego e treinamentos periódicos pelo menos anualmente. Devem ser utilizados equipamentos adequados e oferecido treinamento no caso de aquisição de aparelho novo. Devem ser registrados, em livro próprio, o uso regular dos dispositivos e toda e qualquer alteração observada. A literatura deve ser constantemente consultada pelos profissionais de controle de infecção em relação a possíveis surtos. Deve-se ter conhecimento dos incidentes anteriores envolvendo aparelhos médicos, para que sirvam de aprendizado e entendimento das causas destas falhas bem como as formas de preveni-las.

Conforme Petersen *et al.* (2011), algumas diretrizes da ASGE devem ser seguidas: a) Testar a pressão/vazamento no aparelho antes de cada utilização e antes de cada reprocessamento, seguindo as recomendações do fabricante; b) Antes da desinfecção manual, limpar minuciosamente todo o aparelho endoscópico, bem como válvulas, canais e conectores; c) Utilizar escovas com tamanhos adequados para alcançar satisfatoriamente os canais do endoscópio, conectores e orifícios; d) Descartar os detergentes enzimáticos após cada uso do aparelho, pois não são microbicidas nem minimizam o crescimento microbiano; e) Selecionar soluções desinfetantes que sejam compatíveis com o endoscópio; f) Realizar imersão completa do endoscópio e de seus acessórios em solução desinfetante e assegurar que todos os canais estão imersos; g) Inspeccionar frequentemente de forma visual tanto o endoscópio quanto seus acessórios no decorrer de todos o processamento, antes, durante e após sua utilização; h) A estocagem dos endoscópios deverá ser de forma a evitar qualquer contaminação; i) Fazer testes

rotineiramente nas soluções desinfetantes para controlar e garantir a concentração mínima eficaz, caso a solução se mostre em concentração menor que a mínima, deverá ser descartada; j) Práticas de prevenção de infecção através de medicamentos injetáveis como sedativos e analgésicos devem ser utilizados.

De acordo com o Manual de Limpeza e Desinfecção de Aparelhos Endoscópicos da ANVISA [2007], caso seja necessário o transporte do aparelho endoscópico para fora da unidade da endoscopia, é necessário transportá-lo dentro de uma maleta e ser envolvido em um plástico.

5 CONCLUSÃO

Através deste estudo de revisão foi possível descrever o *Helicobacter pylori* desde suas características específicas até os métodos de diagnósticos enfatizando o procedimento de endoscopia e formas de tratamentos utilizados na prática clínica. Sendo o agente causador de doenças do trato gastrointestinal como gastrites e úlceras, podendo até levar ao desenvolvimento de câncer gástrico se não for detectado e tratado de maneira adequada, visto que, sua prevalência em países em desenvolvimento é mais proeminente comparada a de países desenvolvidos. Este fato mostra que sua aquisição é mais facilitada e frequente em locais e comunidades com condições socioeconômicas deficientes.

Dentre as principais vias de transmissão do microrganismo estudadas, houve um enfoque na transmissão iatrogênica, isto é, através de endoscópios contaminados durante exames de endoscopia. Entretanto, a literatura mostrou que a estimativa desta transmissão é rara e que tal transmissão ocorre principalmente por meio de falhas nos procedimentos de limpeza e desinfecção. Porém, este índice de transmissão pode ser mascarado devido à falta de notificação ou ausência de sintomas agudos da infecção por este agente. Diante de um microrganismo de fácil disseminação no mundo, fazem-se necessários estudos do impacto deste agente na saúde e informações a respeito de sua transmissão após procedimento endoscópico.

6 PERSPECTIVAS FUTURAS

Diante da realidade descrita neste estudo relacionada ao microrganismo *Helicobacter pylori*, no qual demonstrou que sua aquisição e disseminação ocorrem de forma facilitada principalmente em países em desenvolvimento, tanto por meio da convivência familiar quanto através do procedimento de exame de endoscopia. Com enfoque na transmissão deste agente para pacientes através de aparelhos endoscópios contaminados, fazem-se necessárias algumas medidas futuras a fim de aumentar a segurança deste exame.

Visto que esta transmissão iatrogênica ocorre principalmente devido às falhas nos procedimentos de limpeza e desinfecção dos aparelhos endoscópios, torna-se necessária uma fiscalização pela vigilância sanitária local dos hospitais e clínicas que realizam tal exame, sendo alvos desta fiscalização a qualidade dos desinfetantes utilizados, se estes produtos químicos são empregados adequadamente conforme orientações do fabricante, bem como prazo de validade destes produtos, as condições do armazenamento e da sala onde é realizado todo este processo. São importantes treinamentos periódicos que devem ser adotados e ministrados aos funcionários que realizam estas etapas de limpeza e desinfecção, evitando-se cada vez mais a possibilidade de transmissão do *H. pylori*, garantindo segurança aos pacientes submetidos a este exame. Novas pesquisas e estudos direcionados a este agente são necessários diante do contexto de possível transmissão após exame de endoscopia, reunindo dados epidemiológicos necessários para traçar um perfil mais atualizado da ocorrência da disseminação do microrganismo, possibilitando criação de novas estratégias para que a transmissão iatrogênica seja minimizada.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AKAMATSU, T; TABATA, T.; HIRONGA, M. *et al.* Transmission of *Helicobacter pylori* infection via flexible fiber optic endoscopy. *Am J. Infect Control.* v.24. n.5.p.396-401. 1996.

ALVARADO, C. J.; REICHELDERFER, M. APIC guideline for infection prevention and control in flexible endoscopy. v.28 n.2 p.138-155, 2000.

AXON, A. T. R. Disinfection of endoscopic equipment. *Bailliere's Clinical Gastroenterology.* v.5 n.1.p.61-77. March, 1991.

ANVISA. Manual de Limpeza e Desinfecção de Aparelhos Endoscópicos. Sociedade Brasileira de Enfermagem em Endoscopia Gastrointestinal. [2007]. Disponível em <http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/manuais/sobeeg_manual.pdf> Acesso em 14 de setembro de 2015.

ANVISA. RDC Nº15 de 15 de Março de 2012. Requisitos de boas práticas para o processamento de produtos para saúde. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/7599770043e684468b198f45f4f7d4e4/rdc0015_15_03_2012.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em 16 de outubro de 2015.

BANERJEE, S; SHEN, B.; NELSON, D.B., et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy – ASGE – Guideline. Infection control during GI endoscopy. *Gastrointestinal endoscopy.* v. 67, n. 6, p. 781-790, maio, 2008.

BARBOSA, J. A.; SCHINONNI, M.I. *Helicobacter pylori*: Associação com câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. *Revista de Ciências Médicas e Biológicas.* v.10. n.3,p.254-262. Salvador. Set/Dez, 2011.

BLASER, M.J.; BERG, D. E. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *The Journal of Clinical Investigation.* v.107.n.7.p.767-773. April, 2001.

BLASER, M. J.; PEREZ-PEREZ, G. I. *Campylobacter* and *Helicobacter*. In: BARON, S. *Medical Microbiology.* 4th ed., Galveston, 1996, cap. 23. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK8417/> Acesso em 15 de junho de 2015.

BRITO, C.; ALMEIDA, J. R. *Helicobacter pylori* não erradicado com o esquema tradicional: O que fazer? *Jornal Brasileiro de Medicina.* v.101. n.1. p. 31-38. Janeiro/Fevereiro, 2013.

BROWN, L. M. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. *Epidemiol Rev.* v.22. n.2. p. 283-297. 2000.

CARBONARI, A. P. C.; ASSEF, M. S.; MARIONI, F. Endoscopia Digestiva Alta: Perfil dos Exames Eletivos e Emergenciais Realizados em Hospital Terciário. *GED Gastronterol. endosc. dig.* vol.31. n.3 p.83-88. 2012.

CHIU, K. W.; LU, L.S.; CHIOU, S. S. High – level disinfection of gastrointestinal endoscope reprocessing. *World Journal of Experimental Medicine*. v.5. Ed.1, p. 33-39, Feb 20, 2015.

CUSTÓDIO, R; DAHER, R. R.; XIMENES, Y. R.; SILVÉRIO, A. O.; CUSTÓDIO, N.R. O. Identificação do *Helicobacter pylori* pela citologia do escovado gástrico: comparação com o método histológico. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.v.38. n. 4. p.322-325. Jul-Ago, 2005.

DUYNHOVEN, Y.T.H.P; JONGE, R. Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food? *Bulletin of the World Health Organization*. v. 79. p. 455-460. 2001.

EARLY, D. S.; BEN-MENACHEM, T.; DECKER, G. A. *et al.* American Society for Gastrointestinal Endoscopy - ASGE. Appropriate use of GI endoscopy. *Gie Journal*.v.75. n.6.p.1127-1131. 2012.

FERREIRA, N.; ROLANDA, C. Úlcera Péptica. *Programa Harvard Medical School Portugal*. 2011. Disponível em <<https://hmsportugal.wordpress.com/2011/01/20/ulcera-peptica-2/>> Acesso em 31 de julho de 2015.

FERNANDES, J. L. Manual de Rotinas e Procedimentos –Centro de Endoscopia de São Carlos. São Paulo, [s.d.]. Disponível em <http://www.centrodeendoscopiasec.com.br/manual_cdasc.pdf> Acesso em 14 de setembro de 2015.

FRANCESCO, V.; IERARDI, E.; HASSAN, C.; ZULLO, A. *Helicobacter pylori* therapy: Present and future. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. v.3. n 4. p.68-73. August, 2012.

FRANCESCO, V; GIORGIO, F.; HASSAN, C.; *et al.* Worldwide *H. pylori* Antibiotic Resistance: a Systematic Review. *J. Gastrointest Liver Dis*. v.19. n.4. p.409-414. December, 2010.

FREITAS, G.P. *Helicobacter pylori* e Doença Péptica -25 Anos de História. *Revista da Associação Médica Brasileira*. vol. 55. n. São Paulo, 2009.

GRAHAM, D. Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*.v.20.ed.18.p.5191-5204. May, 2014.

GREGORY, A. T. Jewels in the crown: The Medical Journal of Australia's 10 most-cited articles. *The Medical Journal of Australia*. v. 181 n.1, p. 9-12, 5 de julho de 2004. Disponível em <https://www.mja.com.au/system/files/issues/181_01_050704/gre10395_fm.pdf> Acesso em 15 de junho de 2015.

GRUBEL, P.; ROFFMAN, J. S.; CONG, F.K.; *et al.* Vector Potential of Houseflies (*Muscadomestica*) for *Helicobacter pylori*. *Journal of Clinical Microbiology*.v.35.n. 6. P.1300-1303. June, 1997.

GOODMAN, K. J; CORREA, P.; AUX, H. J. T. *et al. Helicobacter pylori* infection in the Colombian Andes: The Population- based Study Transmission Pathways. *American Journal of Epidemiology*. v. 144. n.3. p. 290-299. 1996.

GUYTON, A. C. e HALL, J. E. Textbook of Medical Physiology. 9^aed. United States of America: Saunders Company, 1996.

HUNT, R. H.; XIAO, S. D.; MEGRAUD, F.*et al. Helicobacter pylori* in Developing Countries. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. *J.Gastrintestin Liver Dis*.vol. 20. n. 03. p. 299-304. September, 2011.

JAWETZ, MELNICK E ADELBERG. Microbiologia Médica. 25^aed. Porto Alegre: AMGH, 2012.

KODAIRA, M. S.; ESCOBAR, A.M.U.; GRISI, S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. *Revista Saúde Pública*.v.36.p.356-369. 2002.

KUO, C. H.; KUO, F. C.; HU, H. M. *et al.*The Optimal First-Line Therapy of *Helicobacter pylori* Infection in Year 2012.*Gastroenterology Research and Practice*. v. 2012. p. 1-8. 2012.

LAINE, L.; LEWIN, D. N.; NARITOKU, W.; COHEN,H.Prospective comparison of H&E, Giemsa, and Genta stains for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointestinal Endoscopy*. v.45. n.6. p.463-467, 1997.

MAGALHÃES, P. P.; QUEIROZ, D. M M.; BARBOSA, V. D. C.; *et al. Helicobacter pylori* Primary Resistance to Metronidazole and Clarithromycin in Brazil. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*.v.46.n.6. p. 2021-2023. June, 2002.

MAHDAVI, J.; SONDEN, B.; HURTIG, M.; *et al. Helicobacter pylori* SabA Adhesin in Persistent Infection and Chronic Inflammation. *Science*. v 297.p.573-578, 26, July, 2002.

MANDEVILLE, K.L; KRABISHUIS, J.; LADEP, N. G.; *et al.* Gastroenterology in developing countries: Issues and Advances.*World Journal of Gastroenterology*.v.15, n. 23, p. 2839-2854, 21 de junho, 2009.

MARSHALL, B. *Helicobacter pylori*: 20 years on. *Clinical Medicine*. v. 2, n.2, p. 147-152, março/abril, 2002.

MARSHALL, BJ e WARREN JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *The Lancet*. p. 1311-1314, 16 de junho, 1984.

McCOLL, K. E.L. What Remaining Questions Regarding *Helicobacter pylori* and Associated Diseases Should Be Addressed by Future Research?. *Gastroenterology*. v. 113. n. 6. p. 158-162, Dec, 1997.

MORAIN, C. O.; BORODY, T.; FARLEY, A. et al. Efficacy and safety of single-triple capsules of bismuth biscaltrate, metronidazole and tetracycline, given with omeprazole, for the eradication of *Helicobacter pylori*: an international multicentre study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*.v.17.p.415-420.March, 2003.

MURRAY, P. R. Microbiologia Médica. 7ªed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2014.

NELSON, D. B.; BARKUN, A. N.; BLOCK, Q. P. et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy – ASGE. Transmission of infection by gastrointestinal endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*.v.54.n.6 p.824-828, May, 2001.

OHONISH, N.; YUASA, H.; TANAKA, S. et al. Transgenic expression of *Helicobacter pylori* CagA induces gastrointestinal and hematopoietic neoplasms in mouse. *PNAS*.v.105. n.3.p.1003-1008, Jan, 2008.

OLAFSSON, S.; BERSTRAD, A. Change in Food Tolerance and Lifestyle after Eradication of *Helicobacter pylori*. *Scand J. Gastroenterol*.v.38.p.268-276. 2003.

ORNELLAS, L. C.; CURY, M. S.; LIMA, V. M.; FERRARI JR, A. P. Avaliação do Teste Rápido da Urease Conservado em Geladeira. *Arquivos de Gastroenterologia*. v.37. n.3.p.155-157. Jul/Set, 2000.

OWEN, R. J. *Helicobacter* – species classification and identification. *British Medical Bulletin*. UK, London, v.54, n.1, p. 17 – 30, 1998.

PATEL, S. K.; PRATAP, C. B.; JAIN, A. K.; GULATI, A. K.; NATH, G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? *World Journal of Gastroenterology*.v.20.n.36. September, 2014.

PEACH, H. G.; PEARCE D. C.; FARISH, S. J. *Helicobacter pylori* infection in an Australian regional city: prevalence risks factors. *The Medical Journal of Australia*.v.167.n.6 p. 310-313. 1997.

PEEK, R.M.; BLASER, M.J.; MAYS, D. J. et al. *Helicobacter pylori* Strain-specific Genotypes and Modulation of the Gastric Epithelial Cell Cycle. *Research Cancer*.v.59. p. 6124-6131. December, 1999.

PETERSEN, B. T.; CHENNAT, J., COHEN, J. et al. Multisociety guideline on reprocessing flexible gastrointestinal endoscopes: 2011. Guideline – ASGE. *Gie Journal*. v.73 n.6 p.1075-1084, 2011.

PORTORREAL, A.; KAWAKAMI, E. Avaliação do método imunoenzimático (ELISA) para diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes. *Arquivos de Gastroenterologia*.v.39. n.3. p.198-203. Jul/Set, 2002.

QUEIROZ, D. M. M.; MENDES, E. N.; ROCHA, G. A. Indicator Medium for Isolation of *Campylobacter pylori*. *Journal of Clinical Microbiology*. v.25 n. 12, p. 2378-2379, December, 1987.

RHEE, S. H.; POTHOUKAKIS, C.; MAYER, E. A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *NatRevGastroenterolHepatol*, USA, v.6, p. 306-314, maio, 2009.

RUTALA, W.A.; WEBER, D. J. How to Assess Risk of Disease Transmission to Patients When There Is a Failure to Follow Recommended Disinfection and Sterilization Guidelines. *Infect Control HospEpidemiol*. v.28, n.2 p.146-155, 2007.

SANGER, G. J. Motilin, ghrelin and related neuropeptides as targets for the treatment of GI diseases. *Drug Discovery Today*, v.13, p.234-239, março, 2008.

SIQUEIRA, J. S. LIMA, P. S.S.; BARRETO, A. S.; QUINTANS JR, L.J. Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* Revisão. *RBAC*. v.39. p.9-13. 2007.

SPOHN, G e SCARLATO, V. Motility, Chemotaxis, and Flagella. In: MOBLEY, H.T.L.; MENDZ, G. L.; HAZEL, S. L. *Helicobacter pylori: Physiology and Genetics*. Washington (DC): ASM Press, 2001. Chapter 21. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21290725>> Acessado em 10 de dezembro de 2015.

THOMAS, J.E.; GIBSON, G. R.; DARBOE, M. K.; DALE, A.; WEAVER, L. T. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. *Lancet* v. 340.p.1194-1995.London, 1992.

TORTORA, G.J., FUNKE, B.R., CASE, C.L. Microbiologia. 10ªed. Porto Alegre: Artmed, 2012.

WALLACE, J.L. Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? *PhysiolRev*, Canadá, v.88, p. 1547-1565, outubro, 2008

WALLACE, J. L. e SHARKEY, K. A. Farmacoterapia de acidez gástrica, úlceras pépticas e doenças do refluxo gastroesofágico. In: BRUTON, L. L., CHABNER, B.A., KNOLLMANN, B. C. Org(s). *As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman*. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 1307-1322.

WARD, S.M.; SANDERS, M. K. e HIRST, G. D. Role of intestinal cells of Cajal in neural control of gastrointestinal smooth muscles. *NeurogastroenterolMotil*, 16 (suppl 1), p. 112-117, 2004.

WEEKS, D.L.; SACHS, G. Sites of pH regulation of the urea channel of *Helicobacter pylori*. *Molecular Microbiology*.v.40.p.1249-1259, USA, 2001.

WU, W.; YANG, Y.; SUN, G. Recent Insights into Antibiotic Resistance in *Helicobacter pylori* Eradication. *Gastroenterology Research and Practice*.v.2012. p.1-8. 2012.