

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS**

**Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama**

**TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO  
*HELICOBACTER PYLORI* EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES**

**Belo Horizonte – Minas Gerais**

**2018**

**Maria Carolina Feres de Lima Rocha Gama**

**TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO  
*HELICOBACTER PYLORI* EM CRIANÇAS E  
ADOLESCENTES**

Monografia apresentada ao Curso de Especialização em Gastroenterologia Pediátrica do Centro de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como parte dos requisitos para a conclusão do curso.

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Orientadora: Dra. Simone Diniz Carvalho

**Belo Horizonte**

**2018**





## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à Deus que me deu o dom da vida e me abençoa diariamente, por permitir que eu chegasse até aqui.

Sou grata aos meus pais Walter e Angélica por serem minha base, meu incentivo em todas as conquistas. Aos meus avós Geraldo e Lourdes pelas palavras de carinho e amor incondicional. Ao meu irmão Gabriel por seu apoio e torcida.

Aos mestres, preceptores da Gastroenterologia e Hepatologia Pediátrica do Hospital das Clínicas – UFMG pelos ensinamentos diários e dedicação ao paciente, por serem inspiração, perseverarem no ensino e fazerem tudo com clareza, ética e competência.

Em especial à minha orientadora Simone Diniz Carvalho grande exemplo de profissionalismo, excelência e competência. Por seu carinho e atenção diários. Pelas conversas descontraídas, pela amizade, paciência, orientação e incentivo que permitiram meu crescimento e amadurecimento pessoal e profissional.

Aos meus colegas e amigos Letícia, Thiago e Serginho, pelo convívio diário, pelo tempo e paciência em toda essa jornada. Tenham certeza com vocês tudo foi mais fácil.

E obrigada as crianças (nossos pacientes) e responsáveis, por permitirem que suas histórias pudessem enaltecer minha formação.

## RESUMO

*Helicobacter pylori* (HP) é uma bactéria espiralada, Gram-negativa encontrada no epitélio gástrico, que acomete cerca de metade da população mundial. É adquirida na infância e é importante causa primária de patologias gastroduodenais, como úlcera e câncer gástricos. Sua prevalência é variável sendo influenciada por fatores socioeconômicos, região geográfica, etnia, raça e idade. O tratamento da infecção pelo HP tem como objetivo uma erradicação de pelo menos 90%. Em pediatria, a decisão de investigar e tratar deve ser avaliada individualmente e ser apoiada em um benefício claro para o paciente. Quando houver indicação de tratamento, deve-se seguir os esquemas terapêuticos disponíveis corretamente. Vale ressaltar que as taxas de resistência aos antibióticos estão aumentando mundialmente, portanto, escolha adequada do esquema terapêutico e orientações sobre a importância da adesão ao tratamento devem ser constantemente enfatizadas. A vacinação é a única estratégia que influenciaria decisivamente na prevalência e incidência mundiais do HP.

**Palavras chave:** *Helicobacter pylori*, crianças, adolescentes, pediatria, infecção, tratamento, erradicação, resistência

## ABSTRACT

*Helicobacter pylori* (HP) is a Gram-negative spiral bacterium found in the gastric epithelium, which affects about half of the world population. It is acquired in childhood and is an important primary cause of gastroduodenal pathologies, such as ulcer and gastric cancer. Its prevalence is variable, being influenced by socioeconomic factors, geographic region, ethnicity, race and age. The treatment of HP infection aims at an eradication of at least 90%. In pediatrics, the decision to investigate and treat should be evaluated individually and be supported in a clear benefit to the patient. When treatment is indicated, the correct therapeutic regimens should be followed. It is noteworthy that antibiotic resistance rates are increasing worldwide, therefore, adequate choice of the therapeutic scheme and guidelines on the importance of adherence to treatment should be constantly emphasized. Vaccination is the only strategy that would decisively influence the worldwide prevalence and incidence of HP.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, children, adolescents, pediatrics, infection, treatment, eradication, resistance

## LISTA DE FIGURAS

1	Alta resistência à claritromicina .....	54
2	Algoritmo para seleção de terapia de erradicação para infecção por HP em crianças com base no conhecimento da susceptibilidade aos antibióticos .....	55



## LISTA DE TABELAS

1	Principais associações clínicas descritas em crianças e adolescentes com infecção pelo HP .....	25
2	Métodos diagnósticos para infecção pelo HP .....	40
3	Opções terapêuticas de primeira linha para erradicação do HP .....	49
4	Doses recomendadas em crianças e adolescentes para as medicações empregadas nos esquemas terapêuticos de erradicação do HP .....	50
5	Terapias de segunda linha em caso de falha da terapia tripla padrão .....	52
6	Terapias de segunda e terceira linhas quando falha do primeiro esquema .....	53
7	Fatores relacionados à falha na erradicação da infecção pelo HP .....	58

## LISTA DE QUADROS

1	Recomendações atualizadas das Sociedades Americana (NASPGHAN) e Europeia (ESPGHAN) sobre o manejo do <i>H. Pylori</i> em crianças e adolescentes .....	43
2	Principais recomendações dos consensos Maastricht V e IV Consenso Brasileiro sobre a infecção pelo <i>H. pylori</i> em adultos .....	44
3	Terapias de resgate .....	51

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADF	Anemia por deficiência de ferro
Cag A	<i>Citotoxin antigen associated</i>
cag-PAI	<i>Cag-island of pathogenicity</i>
CO <sub>2</sub>	Gás carbônico
DRGE	Doença do refluxo gastroesofágico
EDA	Endoscopia digestiva alta
GAAI	Gastrite atrófica autoimune
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HP-NAP	<i>H. pylori neutrophils activating protein</i>
IBP	Inibidor de bomba de prótons
Linfoma MALT	Linfoma do tecido linfoide associado à mucosa
PCR	<i>Polimerase chain reaction</i>
PTI	Púrpura trombocitopênica idiopática
TAF	Teste de antígeno fecal
TGF-1	Fator de transformação de crescimento 1
Treg	Células T regulatórias
TRU	Teste rápido da urease
TRUMC	Teste respiratório da uréia marcada com carbono
UP	Úlcera péptica
Vac A	<i>Vacuolating cytokine A</i>

## SUMÁRIO

1	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
2	<b>JUSTIFICATIVA</b> .....	14
3	<b>OBJETIVO</b> .....	15
4	<b>METODOLOGIA</b> .....	15
5	<b>RESULTADOS</b> .....	15
5.1	Histórico.....	15
5.2	Epidemiologia .....	16
5.2.1	Prevalência e Incidência.....	16
5.2.2	Transmissão.....	18
5.2.3	Fatores de risco.....	18
5.3	Fisiopatogenia .....	19
5.3.1	Fatores de Virulência .....	19
5.3.2	Resposta imune .....	22
5.3.3	Microbiota.....	23
5.4	Apresentação clínica .....	24
5.4.1	Manifestações digestivas .....	25
5.4.1.1	Gastrite por HP e Dispepsia funcional.....	25
5.4.1.2	Dor abdominal crônica .....	26
5.4.1.3	Doença do refluxo gastroesofágico .....	27
5.4.1.4	Úlcera péptica gástrica e/ou duodenal.....	27
5.4.1.5	Lesões gástricas pré-malignas e adenocarcinoma gástrico .....	28
5.4.1.6	Linfoma gástrico tipo MALT .....	29
5.4.2	Manifestações extra-digestivas .....	29
5.4.2.1	Anemia ferropriva de etiologia indefinida.....	29
5.4.2.2	Deficiência de vitamina B12.....	30
5.4.2.3	Púrpura trombocitopênica idiopática crônica (PTI) .....	31
5.4.1.4	Retardo no crescimento/ Dificuldade de ganho de peso ( <i>Failure to thrive</i> )/ Diarréia.....	31
5.5	Diagnóstico .....	32
5.5.1	Indicações de investigação diagnóstica .....	33
5.5.2	Métodos invasivos .....	33
5.5.2.1	Endoscopia digestiva alta (EDA).....	33
5.5.2.2	Histologia .....	34
5.5.2.3	Teste rápido da urease (TRU) .....	35

5.5.2.4	Cultura .....	36
5.5.2.5	Testes moleculares.....	36
5.5.3	Métodos não invasivos .....	37
5.5.3.1	Teste respiratório da uréia marcada com carbono (TRUMC) .....	37
5.5.3.2	Teste do antígeno fecal .....	38
5.5.3.3	Testes sorológicos .....	39
5.6	Tratamento .....	40
5.6.1	Indicações de tratamento.....	41
5.6.2	Resistência antimicrobiana .....	45
5.6.3	Terapias de primeira linha.....	47
5.6.4	Terapias de resgate (segunda e terceira linhas) .....	50
5.6.5	Terapia híbrida.....	53
5.6.6	Escolha terapêutica baseada na resistência à claritromicina .....	53
5.7	Tratamento adjuvante (alternativos) .....	55
5.7.1	Probióticos .....	55
5.7.2	Vacinas .....	56
5.8	Erradicação.....	57
5.9	Controle de cura.....	59
5.10	Recorrência e reinfecção .....	59
6	<b>CONCLUSÕES</b> .....	60
7	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	62
	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	64

## 1. INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* (HP) é uma bactéria presente em cerca de 50% da população mundial, é adquirido na infância e permanece como causa primária de enfermidades gastroduodenais, incluindo úlcera, dispepsia e câncer gástrico<sup>1-5</sup>. A infecção persiste por toda a vida do hospedeiro, porém a maioria dos indivíduos infectados permanece assintomático. Cerca de 10 a 20% desenvolvem doença ulcerosa péptica, 1% desenvolvem adenocarcinoma gástrico e menos de 1% desenvolverão linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (linfoma MALT). Em comparação com adultos, crianças e adolescentes, raramente desenvolvem essas complicações<sup>1-5</sup>.

A prevalência do HP é cosmopolita e varia com a etnia, local de nascimento e fatores ambientais, sendo diferente entre os países e dentro de um mesmo país. A bactéria é transmitida de pessoa para pessoa através das vias fecal-oral ou oral-oral. O alto risco de infecção intrafamiliar foi demonstrado em diversos estudos e a mãe desempenha papel fundamental nessa transmissão. A infecção está associada a saneamento precário, aglomeração populacional, ausência de fornecimento de água tratada e, por isso, é mais comum nos países em desenvolvimento<sup>3,6</sup>.

A Organização Mundial da Saúde classificou HP carcinogênico tipo 1 desde 1994. Vale ressaltar que o câncer gástrico continua sendo a segunda causa de morte decorrente de câncer em todo o mundo<sup>1,7</sup>.

O tratamento da infecção pelo HP tem como objetivo uma taxa de erradicação de pelo menos 90% para se evitar novas investigações, uso repetido de antibióticos, e desenvolvimento de resistência antimicrobiana pela bactéria. Em pediatria a decisão de investigar e tratar a infecção pelo HP deve estar apoiada em benefício claro para o paciente e avaliada individualmente para cada criança. Os esquemas terapêuticos têm evoluído muito com o objetivo de atingir resultados cada vez mais eficazes<sup>2,4</sup>.

## 2. JUSTIFICATIVA

A infecção pelo HP é um tema de grande relevância, suas incidência e prevalência são consideradas altas, principalmente em países em desenvolvimento. Existe uma variedade de esquemas terapêuticos e a escolha adequada é fator decisivo para obter sucesso no tratamento. Entretanto, na atualidade, é observada

elevação crescente da resistência do HP a alguns antibióticos empregados na terapia, o que influencia diretamente no desfecho clínico final. Faz-se necessário, portanto, saber diagnosticar a infecção pelo HP, conhecer os esquemas terapêuticos disponíveis para a população pediátrica e saber indicá-los, considerando suas vantagens e desvantagens atuais, com o objetivo de melhorar a qualidade de vida e prevenir possíveis consequências da infecção.

### 3. OBJETIVO

O presente estudo compreende uma revisão atualizada do tratamento da infecção pelo HP em crianças e adolescentes, com ênfase nas indicações de tratamento e nos esquemas terapêuticos atualmente disponíveis, a fim de proporcionar a melhor prática clínica às crianças atendidas .

### 4. METODOLOGIA

O conteúdo do presente trabalho origina-se de pesquisas realizadas nas plataformas Pubmed, Medline e Cochrane, no período de 2000 a 2018, a partir das seguintes palavras chave: crianças (*children*), adolescentes (*adolescents*), pediatria (*pediatrics*), *Helicobacter pylori*, infecção (*infection*), tratamento (*treatment*), resistência (*resistance*), erradicação (*eradication*). Foram incluídos artigos originais e de revisão sobre a infecção pelo *Helicobacter pylori* em crianças e adolescentes, sendo selecionados os mais relevantes. Além disso, capítulos de livros e protocolos considerados importantes para a abordagem do tema foram adicionados à revisão.

### 5. RESULTADOS

#### 5.1. Histórico

O HP é uma bactéria espiralada, Gram-negativa, microaerófila em forma de bastonete curvo ou em “S”, com quatro a seis flagelos unipolares e possui 3 a 5µ de comprimento e 0,5 a 1 µ de largura. É encontrada na superfície luminal do epitélio

gástrico em cerca de 50% da população mundial. Aproximadamente 30% das crianças no mundo estão infectadas pela bactéria <sup>1-5,8</sup>.

Existem descrições da bactéria há mais de 58.000 anos <sup>4</sup>. Bactérias espiraladas foram descritas pela primeira vez em biópsias de tecido gástrico humano em 1906, porém a associação entre o HP e doenças gástricas não foi prontamente aceita pela comunidade médica. Acreditava-se que as bactérias não poderiam sobreviver no estômago devido a acidez e que tais observações poderiam ser artefatos ou evidências de contaminação bacteriana <sup>1</sup>.

Em 1983, Warren e Marshall observaram a presença de bactérias espiraladas no epitélio gástrico, associadas à gastrite crônica ativa, conseguindo cultivar as bactérias em condições microaeróbicas prolongadas a partir de biópsias clínicas frescas. As bactérias foram definidas como organismos do tipo *Campylobacter*, e posteriormente denominadas *Helicobacter pylori* <sup>1</sup>.

A comunidade de gastroenterologia no entanto, continuou a rejeitar a associação até que, em estudos separados, Barry Marshall e Arthur Morris ao ingerirem culturas de HP, demonstraram associação de gastrite e dor epigástrica. Marshall e Warren receberam o Prêmio Nobel de Medicina em 2005 pelo seu trabalho que mudou fundamentalmente a nossa compreensão relacionada a doenças cloridopépticas associadas a bactéria e seus tratamentos <sup>1</sup>.

## 5.2. Epidemiologia

### 5.2.1. Prevalência e incidência

HP apresenta ampla distribuição mundial e a prevalência global da infecção varia de 10 a mais de 70%, dependendo da região estudada <sup>1,7</sup>.

A taxa de prevalência mais elevada é a da Nigéria (89,7%) e a mais baixa a do Iémen (8,9%) <sup>9</sup>. No norte da Europa e na América do Norte a prevalência está em torno de 20 a 30% entre os adultos, enquanto no sul e leste da Europa, América do Sul, e Ásia estima-se que mais de 50% das pessoas estão infectadas <sup>4,6,7,10,11</sup>.

No Brasil, assim como nas demais regiões do mundo, há ampla variação na taxa de prevalência e, conseqüentemente, os estudos são heterogêneos, o que dificulta determinar a real prevalência da infecção no país. Em nosso meio, por



exemplo, a prevalência da infecção pelo HP em crianças residentes em área urbana do estado de Minas Gerais foi de 37,6% <sup>12</sup>, enquanto que em determinada área rural do mesmo estado a taxa foi de 51,9% <sup>13</sup>.

A infecção pelo HP é mais comum nos países em desenvolvimento, em comparação aos países desenvolvidos, indicando que as condições socioeconômicas desempenham papel importante na distribuição da infecção <sup>4,7,14</sup>. Estudos em 19 países com diferenças socioeconômicas, culturais e raciais demonstraram relação inversamente proporcional entre nível socioeconômico e prevalência da infecção pelo HP com taxas entre 11 e 69% <sup>7</sup>.

A infecção ocorre geralmente na infância, principalmente nos primeiros anos de idade e, uma vez estabelecida, persiste por toda vida, se não tratada. O risco de infecção diminui com o aumento da idade <sup>13</sup>.

A soroprevalência aumenta com a idade e, por isso, os adultos apresentam taxas de infecção pelo HP mais elevadas do que as crianças (48,6% x 32,6%) <sup>9</sup>. Rocha e col. mostram, em estudo realizado em região carente do interior de Minas Gerais, o aumento da prevalência com a idade, variando de 28,9% nas crianças entre 2 meses e 5 anos de idade até 90% na faixa etária maior que 40 anos <sup>13</sup>. Esse efeito é explicado pelo fenômeno de coorte e risco cumulativo de se infectar com a idade <sup>9</sup>.

Tem-se verificado declínio global nas taxas de prevalência em muitos países devido à melhoria nas condições sanitárias, nível educacional e no padrão de vida das populações, além do aumento do uso de antimicrobianos para o tratamento de infecção pelo HP e de outras bactérias <sup>6,11</sup>.

No geral, existem poucos estudos sobre a incidência da infecção por HP devido à dificuldade em se detectar o início da infecção pela bactéria. Assim, sua incidência geralmente é determinada de forma indireta, com base nos dados da prevalência, e varia, em média, de 0,3 a 5% ao ano. Sabe-se que, nos países industrializados, essa taxa em crianças está em torno de 1,9% nos Estados Unidos, 1,1% no Japão, 2,7% na Inglaterra e 0,3% na Finlândia. Em países em desenvolvimento, a taxa de incidência infantil é significativamente maior, atingindo índices até 5% ao ano. No Brasil, a incidência em crianças infectadas de Belo Horizonte foi de de 4% ao ano <sup>15</sup>.

### 5.2.2. Transmissão

O mecanismo exato de transmissão da infecção pelo HP ainda não está claro. O HP foi isolado do trato gastrointestinal de humanos, incluindo saliva e fezes, sugerindo as vias oral-oral e fecal-oral como as principais vias de transmissão. A infecção é adquirida através de contato interpessoal e intrafamiliar, sendo a relação mãe-filho a principal rota de transmissão <sup>6,7,11,16</sup>.

A transmissão através de água contaminada é considerada possível e foi demonstrada em estudo peruano, que evidenciou prevalência da infecção pelo HP em torno de 37% entre crianças que utilizavam predominantemente fonte de água tratada<sup>17</sup>. No entanto, o isolamento das espécies em amostras de água, através das técnicas convencionais de cultura microbiológica, é muito difícil <sup>6</sup>.

Transmissão gastro-gástrica por meio de sondas e aparelhos endoscópicos contaminados é via de transmissão também proposta, assim como transmissão zoonótica por cães, gatos, ovelhas e moscas, esta última fracamente demonstrada <sup>6,7,11</sup>.

Diversos estudos investigaram a associação entre HP e amamentação com resultados conflitantes <sup>6</sup>.

### 5.2.3. Fatores de risco

Baixas condições de higiene, saneamento básico precário e alta densidade populacional são os fatores de risco mais importantes para a aquisição do HP em crianças, principalmente nos países de baixa renda. São ainda fatores de risco: tipo de moradia, renda *per capita* da família, acesso à água tratada, destino do lixo e nível de escolaridade dos pais, refletindo as condições sócio-econômicas do indivíduo <sup>2,7</sup>.

Presença de desnutrição crônica é também fator de risco significativo e reflete piores condições de vida, favorecendo maior contato com agentes infecciosos, inclusive HP <sup>2,7</sup>.

A alta prevalência da bactéria nos pais e conseqüente infecção dos filhos é favorecida pelo contato próximo entre eles, o que predispõe a transmissão intrafamiliar <sup>6,12,18</sup>.

História positiva dos pais e/ou cuidadores para gastrite e doença ulcerosa péptica, assim como para queixas relacionadas ao aparelho digestivo alto representa fator de risco <sup>7</sup>.

### 5.3. Fisiopatogenia

A patogenicidade do HP parece resultar da sua capacidade de sintetizar produtos que diretamente ou indiretamente causam danos à mucosa gástrica, estimulam uma resposta inflamatória persistente e alteram a regulação da secreção ácida <sup>8</sup>.

#### 5.3.1. Fatores de Virulência

HP apresenta locomoção helicoidal através de flagelos e adere à mucosa gástrica por meio de receptores chamados adesinas. A bactéria localiza-se sob o muco, em íntimo contato com as células epiteliais, ou mesmo dentro dos espaços intracelulares, onde existe alta concentração de substâncias nutritivas, pH mais alto e nível de oxigênio baixo. Além disso ele ocasiona enfraquecimento das junções intercelulares e degradação da mucina por ação tóxica local e estimula reação inflamatória, bem como produção de substâncias pró-inflamatórias como citocinas, eicosanoides e proteínas de fase aguda <sup>8,19</sup>.

O HP sobrevive ao pH gástrico igual ou inferior a 3 em virtude da abundante concentração de urease. Esta enzima existe no interior de todas as bactérias desta espécie e promove a hidrólise da ureia, contida no suco gástrico, em amônia e dióxido de carbono. A amônia funciona como um tampão para os íons hidrogênio e cria um ambiente propício para a sobrevivência, crescimento e multiplicação da bactéria no pH baixo do estômago. A urease produzida pelo HP tem estrutura macromolecular específica, o que a difere das ureases sintetizadas por outras bactérias <sup>2,20,21</sup>.

Outras enzimas são produzidas pelo HP, como catalase e superóxido dismutase, que neutralizam a ação oxidativa tóxica dos radicais livres, conferindo proteção à bactéria contra a atividade lítica de macrófagos e neutrófilos polimorfonucleares e impedindo a resposta inflamatória eficaz do hospedeiro. A produção ainda de protease A e fosfolipases pelo HP auxilia na degradação das

membranas das células epiteliais e do complexo lipídico-glicoproteico, aumentando a solubilidade do mesmo e acarretando danos à mucosa gástrica <sup>2,20</sup>.

A prevalência dos genes relacionados aos fatores de virulência *cagA*, *vacA*, *cagE*, *oipA*, *babA2*, *babB* e *iceA*, entre outros, é amplamente estudada e analisada em todo o mundo <sup>11</sup>.

O primeiro gene cepa-específico identificado no HP foi o *cagA* (*citotoxin antigen associated*), localizado em região importante do genoma do HP denominada ilha de patogenicidade *cag* (*cag-PAI*), que codifica a proteína *cagA*, sendo esse considerado o fator de virulência mais investigado. A presença dessa proteína está associada ao aumento da secreção de interleucina 8, que é importante para a quimiotaxia e para a ativação de neutrófilos. Esta proteína é transferida para dentro da célula hospedeira através de um sistema de secreção tipo IV, sendo responsável por remodelações na superfície celular e nas vias de sinalização e de transdução da célula hospedeira, o que resulta em rearranjos do citoesqueleto e alterações morfológicas. A proteína *cagA* atua como antígeno altamente imunogênico e, por consequência, induz diferentes graus de resposta inflamatória no hospedeiro. Os isolados *cagA*-positivos estão fortemente associados com carcinoma gástrico, bem como gastrite mais grave e ulceração péptica <sup>2,7,22</sup>.

A *cag-PAI* compreende *locus* com 31 genes, responsáveis pela codificação de potentes fatores de virulência. O gene *cagA* é considerado seu principal marcador. Ela é encontrada em cerca de 60% das cepas ocidentais e permite que a bactéria module vias do metabolismo celular da célula hospedeira, incluindo a expressão de proto-oncogenes <sup>2,7,18,22,23</sup>.

O gene da citotoxina vacuolizante (*vacuolating cytokine A - vacA*) está presente em todas as cepas do HP e compreende duas partes variáveis, *s* e *m*, com seus respectivos alelos (*s1a*, *s1b*, *s1c*, *s2*, *m1*, *m2*). As cepas portadoras do genótipo *vacA s1/m1* são as que produzem maior quantidade de toxinas e, portanto, são mais patogênicas. A citotoxina *vacA* induz a formação de canais seletivos de ânions nas células epiteliais e exsudação de ureia para a luz da mucosa gástrica, sendo fator-chave para a sobrevivência da bactéria no meio ácido gástrico <sup>2,7,18,22,23</sup>.

A incidência de cepas patogênicas de HP *cagA*<sup>+</sup> foi mais frequentemente relatada em crianças do que em adultos. Os genótipos mais frequentemente observados em crianças foram *cagA*<sup>+</sup> *s1m1* (34,0%) e *cagA*<sup>+</sup> *s1m2* (31,9%), enquanto nos adultos *cagA*<sup>+</sup> *s1m2* (31,0%) e *cagA*<sup>+</sup> *s1m1* (23,1%). Diferenças estatisticamente

significativas foram relatadas entre a prevalência de *cagA* (+) s1m1 em crianças e adultos (34,0% vs 23,1%,  $p < 0,0279$ ). Entretanto, em crianças, o genótipo HP *cagA* foi 23,0% e, em adultos, 36,2% ( $p < 0,001$ )<sup>18</sup>.

O fator de aderência bacteriana BabA (*blood group antigen adhesin*) está ligado ao grupo sanguíneo Lewis<sup>b</sup> e é importante produto de patogenicidade. Ele permite o contato entre a bactéria e o epitélio e facilita a liberação de fatores de virulência, como *cagA* e *vacA*<sup>22,24</sup>.

Os principais fatores de virulência bacteriana incluem as adesinas BabA e SabA, a citotoxina vacuolante VacA e os produtos do *cagPAI*. Diversos estudos apontam a soropositividade contra as quatro adesinas AlpA, OipA, BabA e SabA maior em pacientes com câncer gástrico em comparação com pacientes que não desenvolveram câncer gástrico<sup>7,22,23</sup>.

Nos países ocidentais, a infecção pelo HP *vacA* s1 é mais comum em pacientes com úlcera péptica do que naqueles com gastrite. No entanto, nos países asiáticos, a associação entre a diversidade do *vacA* e o desfecho clínico não está bem estabelecida<sup>18,22,24</sup>.

Outros genes também estão envolvidos na patogênese da bactéria, com papéis ainda não tão claros. O gene *cagE* faz parte da *cag-PAI* e está ligado ao aumento da produção de interleucina 8, secretada pelas células epiteliais da mucosa gástrica. O gene *iceA* (*induced by contact with epithelium*) tem sua expressão regulada pelo contato da bactéria com as células epiteliais da mucosa gástrica. O gene HP-NAP (*H. pylori neutrophils activating protein*) tem sua expressão relacionada ao potencial de indução de inflamação, provocando aderência de neutrófilos às células endoteliais<sup>22,24</sup>.

A infecção pelo HP e o aparecimento das doenças digestivas relacionadas é decorrente de interação complexa entre fatores de virulência bacteriana, resposta imune do hospedeiro e fatores alimentares<sup>11,22</sup>.

Indivíduos podem ser infectados por uma única ou várias cepas de HP, sendo que infecção múltipla indica cepas geneticamente distintas e coexistência de isolados bacterianos resistentes e sensíveis a determinado antibiótico em uma mesma cepa. Infecções múltiplas são mais prevalentes nos países em desenvolvimento e apresentam maior dificuldade de detecção e de tratamento<sup>11,22</sup>.

### 5.3.2. Resposta imune

A resposta imune do indivíduo infectado pelo HP inclui intensa resposta inflamatória frente à bactéria, com participação de células T e B que induzem liberação de várias citocinas pró-inflamatórias (como as interleucinas 1, 2, 6 e 8) e produção de anticorpos locais e sistêmicos. Apesar da magnitude da resposta imune, o microrganismo raramente é eliminado e a inflamação da mucosa gástrica se perpetua, na ausência de tratamento <sup>24,25</sup>.

Na resposta imune adaptativa observa-se predomínio de resposta Th1, que tem sido relacionada com ocorrência de lesões mais graves, como úlcera péptica e câncer gástrico. Respostas de padrão Th2 são observadas mais em pacientes com gastrite, sem úlcera <sup>18,25</sup>.

A alta produção de citocinas pró-inflamatórias na mucosa gástrica infectada por HP, em especial interleucina 1B e fator de necrose tumoral alfa, tem papel importante na interrupção da homeostase da produção ácida gástrica, e induz estado de hipocloridria, o que favorece a colonização bacteriana <sup>24,25</sup>.

Também tem sido demonstrado o envolvimento das células Th17 na resposta imune ao HP. A interleucina 17 estimula a liberação pelas células epiteliais gástricas de interleucina 8, que é um potente fator de ativação de neutrófilos e quimiocinas, cujos níveis estão diretamente relacionados com a gravidade da inflamação gástrica <sup>24,25</sup>.

Respostas imunes à bactéria podem diferir entre crianças e adultos. A infecção por HP em crianças está associada a alta resposta de células T regulatórias (Treg), maior concentração gástrica das citocinas de resposta inata (interleucinas 1 e 6 e fator de necrose tumoral), bem como a baixa resposta Th1 e Th17 (maior em adultos) e maior resposta Th2 (interleucina 4). Níveis séricos de interleucina 10 e fator de transformação de crescimento (TGF-1) foram maiores nas crianças. Essas diferenças demonstram que a resposta imunológica à infecção pelo HP varia de acordo com a idade, o que pode explicar, em parte, as diferenças encontradas entre adultos e crianças, a maior suscetibilidade à infecção na infância e maior prevalência das doenças gastroduodenais graves associadas à infecção em adultos <sup>24,25</sup>.

Embora a resposta celular seja predominante na infecção por HP a resposta humoral também é observada, geralmente sistêmica e estável, com predomínio IgG.

Entretanto, na inflamação crônica, observa-se presença de anticorpos específicos também do tipo IgA. Ambos têm sido usados para diagnosticar a infecção da HP no soro e saliva dos pacientes, sendo que estes anticorpos diminuem somente após a eliminação da infecção, o que raramente ocorre de forma espontânea <sup>26,27</sup>.

Mais estudos sobre os mecanismos imunomediados secundários à infecção pelo HP são necessários para fornecer estratégias de tratamento contra este patógeno desafiador, particularmente para as crianças que vivem em países com altas taxas de câncer gástrico e/ou infecção pela bactéria <sup>24</sup>.

### 5.3.3. Microbiota

O microbioma intestinal no início da vida influencia o desenvolvimento do sistema imune da mucosa e influencia na predisposição para certas doenças <sup>28</sup>.

Hoje se sabe que o estômago humano é colonizado por microbiota gástrica especializada, representada principalmente por proteobactérias, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* e *Fusobacteria* em adultos e crianças. Fatores exógenos como dieta, medicações, estilo de vida e ambiente podem desempenhar papel mais importante na formação do microbioma dos indivíduos do que fatores genéticos <sup>10</sup>.

Estudo de coorte realizado em Santiago no Chile caracterizou a microbiota do estômago de 86 crianças e adultos e avaliou o impacto da infecção por HP nas comunidades bacterianas. A composição geral da microbiota gástrica em crianças e adultos sem HP foi semelhante, com pequenas diferenças apenas na quantidade. Entretanto, a infecção em adultos não foi associada a nenhuma mudança na quantidade de sequências detectadas, indicando que a infecção por HP teve impacto muito mais forte na composição e quantidade de bactérias comensais em estômagos de crianças do que adultos <sup>28</sup>.

As bactérias comensais gástricas em crianças são alteradas durante a infecção por HP. A infecção por HP confere às crianças uma maior diversidade na microbiota gástrica do que a infecção em adultos<sup>28</sup>. Assim, a aquisição de HP no início da vida pode desempenhar um papel mais importante na formação da composição do microbioma gástrico do que adquirir a bactéria mais tardiamente <sup>10</sup>.

Além do conhecimento taxonômico, é também importante compreender as funções da interação entre o HP e o microbioma gástrico. Brawner e col. relataram que, em crianças com HP, as expressões de FOXP3, interleucina 10 e fator de crescimento tumoral beta foram elevadas e consistentes com respostas de células Treg aumentadas, o que é importante para diferenciar entre antigénios próprios e estranhos. Assim, HP pode persistir no estômago durante o início da vida, promovendo a tolerância imunológica e infra-regulação da inflamação gástrica, o que explica a redução da gravidade da doença gástrica em crianças com *H. pylori* comparadas com adultos <sup>10</sup>.

Outros estudos que avaliam a relação da microbiota do estômago e HP concluem que, quando a bactéria está presente, ela tende a dominar a microbiota <sup>29</sup>.

#### 5.4. Apresentação Clínica

A maior parte da população infectada pelo HP permanece assintomática e apenas uma minoria desenvolve doença clínica <sup>18,30</sup>.

As manifestações clínicas diferem muito entre os pacientes, podendo apresentar tanto sintomas digestivos quanto extra-digestivos (Tabela 1). Da mesma maneira, na literatura, são descritas várias doenças associadas à bactéria e vale ressaltar que nem todas têm associação direta e significância estatística com a infecção pelo HP <sup>2,12,16,18,30-32</sup>.



**Tabela 1:** Principais associações clínicas descritas em crianças e adolescentes com infecção pelo HP

Digestivas	Extra-digestivas
Gastrite crônica pelo HP	Anemia ferropriva crônica refratária
Dor abdominal crônica	Deficiência vitamina B12
Dispepsia funcional não ulcerosa	Púrpura trombocitopênica idiopática crônica
Doença do refluxo gastroesofágico	Asma
Doença ulcerosa péptica gastroduodenal	Retardo de crescimento
Adenocarcinoma gástrico	Retardo cognitivo
Linfoma MALT	Psoríase
Úlcera induzida por anti-inflamatórios não esteroides	Urticárias
	Doença coronariana
	Doença vascular cerebral

Fonte: adaptado de Jones *et al.*<sup>2</sup>, 2017; Malfertheiner *et al.*<sup>30</sup>, 2016; Coelho *et al.*<sup>32</sup>, 2018.

#### 5.4.1. Manifestações digestivas

As principais manifestações digestivas relacionadas à infecção pelo HP são descritas abaixo.

##### 5.4.1.1. Gastrite por HP e Dispepsia funcional

O último consenso sobre HP (Maastricht V) define a gastrite por HP como uma causa distinta de dispepsia e por isso considerada doença orgânica. Nesse grupo de pacientes a bactéria é causa dos sintomas, na maioria transitórios, apesar da gastrite crônica<sup>18,30</sup>.

Estudos epidemiológicos mostram associação entre HP e sintomas dispépticos, embora pontuem que há outros fatores relacionados mais importantes. A erradicação do HP, no entanto, produz resolução da dispepsia à longo prazo em

apenas 10% dos pacientes, em comparação à terapia com placebo ou com supressão ácida. A melhora sintomática requer no mínimo seis meses para ser percebida, coincidente provavelmente com a melhora da gastrite <sup>30,33,34</sup>.

Na dispepsia funcional, o tipo de sintoma não se correlaciona com a presença de infecção pelo HP. Além disso, a correlação entre erradicação da bactéria e melhora sintomática é bastante controversa. O consenso recomenda, portanto, que o verdadeiro diagnóstico de dispepsia funcional seja estabelecido na ausência de infecção pelo HP <sup>30,33,34</sup>.

#### 5.4.1.2. Dor abdominal crônica

A dor abdominal crônica é comum na infância e múltiplos fatores podem influenciar a expressão do sintoma de dor, o que dificulta provar a real contribuição da infecção pelo HP. A maioria dos estudos em crianças não apoia uma correlação direta entre a infecção por HP e dor abdominal crônica <sup>2</sup>.

Crianças com dor abdominal crônica sem sinais de alarme tendem a apresentar etiologia funcional e a sintomatologia não depende do estado de infecção pelo HP. Neste grupo de pacientes, não se recomenda investigação rotineira da bactéria. Além disso, a erradicação do HP não confere obrigatoriamente melhora dos sintomas, exceto se presença de úlcera duodenal <sup>2,30,33</sup>.

Correa Silva e col. estudaram 240 crianças brasileiras entre 4 e 17 anos com dispepsia crônica não ulcerosa, submetidas à endoscopia digestiva alta (EDA) e biópsias, e não evidenciaram associação entre infecção pelo HP e dor abdominal crônica <sup>33</sup>.

Por outro lado, Ortiz-Princz e col. encontraram alta prevalência de infecção pelo HP em crianças venezuelanas sintomáticas com dor abdominal crônica, provenientes de hospital público de Caracas. Dentre os pacientes HP positivos, 73% deles eram *cagA*<sup>+</sup> e 85% *vacA s1m1*<sup>+</sup>. <sup>7,35</sup>

#### 5.4.1.3. Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE)

A associação entre DRGE e HP ainda permanece controversa <sup>36</sup>. O genótipo *vacA s1/m1* do HP foi prevalente em crianças com gastrite e doença do refluxo gastroesofágico <sup>18</sup>.

A gastrite por HP pode aumentar ou diminuir a secreção ácida e nesse contexto o tratamento pode reverter total ou parcialmente esses efeitos <sup>30</sup>.

O aumento da secreção ácida após o tratamento da infecção pelo HP é descrito como fator que piora a DRGE em alguns pacientes. Entretanto, na maioria deles, as alterações na produção ácida gástrica após erradicação do HP não apresentam relevância clínica comprovada e não devem ser usadas como argumento para tratar a infecção pela bactéria <sup>30</sup>.

Em crianças também não se observou significância estatística entre infecção por HP e presença e gravidade da esofagite. O efeito da infecção por HP na patogênese da DRGE ainda não é bem compreendido e requer mais estudos <sup>37</sup>.

#### 5.4.1.4. Úlcera péptica gástrica e/ou duodenal

HP continua sendo a principal causa de úlcera péptica (UP) nos países em desenvolvimento e a erradicação da bactéria é importante na prevenção de recidiva da úlcera <sup>35</sup>.

Aproximadamente 10 a 20% das pessoas com infecção por HP pode desenvolver úlceras gástricas e/ou úlceras duodenais <sup>18</sup>.

A UP primária com curso clínico crônico acomete principalmente o duodeno e é mais prevalente em crianças acima de 10 anos de idade. As manifestações clínicas variam de acordo com a faixa etária, sendo que nos menores de 6 anos dor abdominal periumbilical e vômitos são os sintomas mais prevalentes. Em crianças maiores e adolescentes, o principal sintoma é a dor epigástrica, assim como em adultos. Hemorragia digestiva pode estar presente em ambas as faixas etárias. Outros sintomas associados são náusea, pirose, empachamento, distensão abdominal, meteorismo, eructação e emagrecimento <sup>2,30,31</sup>.

Bontems e col., em estudo multicêntrico prospectivo realizado em 124 crianças de 11 centros europeus, avaliaram os fatores de risco para aparecimento de lesões erosivas e/ou ulceradas no estômago ou duodeno. Os investigadores demonstraram que a infecção por HP é fator de risco apenas para a ocorrência de erosões e úlceras duodenais <sup>18,38</sup>.

A apresentação clínica também depende da virulência bacteriana, das características do hospedeiro e de fatores ambientais. Os genótipos mais virulentos do HP são *cagA*<sup>+</sup> e *vacA*<sup>+</sup> <sup>18</sup>.

Biernat e col. analisaram a relação entre desfechos clínicos da infecção e prevalência dos genótipos *cagA*, *vacA*, *iceA* e *babA2* do HP em 130 crianças e adolescentes de 4 a 18 anos de idade. Os autores demonstraram significância estatística entre presença do gene *cagA* e úlcera duodenal <sup>39</sup>.

#### 5.4.1.5. Lesões gástricas pré-malignas e adenocarcinoma gástrico

Atrofia da mucosa gástrica, metaplasia intestinal e displasia ocorreram com menos frequência em crianças do que em adultos <sup>2,30,32</sup>.

A genotipagem de cepas de HP pode ser útil na identificação de pacientes de risco infectados com cepas virulentas, que exigem maior vigilância. Cepa de HP de origem europeia, quando comparada à cepa de origem africana, esteve associada a maior chance de desenvolvimento de lesões gástricas pré-cancerosas, mesmo em região de baixo risco. Em outro estudo foi observado que pacientes infectados com cepas de HP *cagA*<sup>+</sup> e *vacA* s1/m1, em comparação com pacientes infectados com cepas *cagA*<sup>-</sup> *vacA* s2m2, apresentaram maior incidência de lesões pré-malignas avançadas <sup>18</sup>.

O câncer gástrico representa 95% dos tumores malignos do estômago. Apesar de sua incidência ter diminuído nas últimas décadas, representa ainda a segunda causa de morte por câncer no mundo, com taxas duas a três vezes maior nos países em desenvolvimento <sup>32</sup>.

A literatura é consensual em afirmar que o HP é o principal fator etiopatogênico do câncer gástrico. Cerca de 80% destes tumores estão associados à infecção pelo HP e a erradicação da bactéria reduz significativamente o risco de desenvolver este tumor <sup>32</sup>.

#### 5.4.1.6. Linfoma gástrico tipo MALT

O linfoma gástrico tipo MALT afeta principalmente indivíduos a partir da meia idade. Ele apresenta crescimento lento, inicialmente superficial (mucosa e submucosa), com baixo risco de envolvimento linfonodal e disseminação extra-linfática<sup>32</sup>.

O HP é considerado o principal fator de risco para o aparecimento do linfoma MALT e a regressão da doença ocorre na maioria dos pacientes após erradicação da bactéria<sup>6,32,40</sup>.

#### 5.4.2. Manifestações extra-digestivas

O HP está potencialmente envolvido em várias doenças extra-digestivas, mas sem causalidade comprovada na maioria delas. Anemia ferropriva de etiologia desconhecida, deficiência de vitamina B12 e púrpura trombocitopênica idiopática são as associações com maior evidência para a infecção pelo HP. Em outras situações, como doença coronariana, Doença de Parkinson, Doença de Alzheimer, Síndrome da apneia obstrutiva do sono, asma e doenças alérgicas, diabetes melito tipo 1, doença celíaca, entre outras, a correlação causal com a bactéria é fraca e não comprovada<sup>2,29,41-43</sup>.

##### 5.4.2.1. Anemia ferropriva de etiologia indefinida

A alta prevalência de infecção pelo HP e de anemia ferropriva nos países em desenvolvimento sugere provável papel etiopatogênico dessa bactéria, apesar dos estudos ainda serem controversos. Os principais mecanismos que explicariam o desenvolvimento de anemia nos pacientes infectados são: consumo maior de ferro pelo HP, perda sanguínea através das lesões gástricas causadas pela infecção bacteriana e absorção de ferro reduzida pelo organismo devido à hipocloridria e consequente aumento do pH gástrico ocasionados pela infecção pelo HP<sup>12,18</sup>.

Dados de estudos epidemiológicos em países de baixa renda devem ser interpretados com cautela, já que tanto a infecção por HP quanto a anemia por deficiência de ferro (ADF) estão relacionadas a múltiplos fatores socioeconômicos,

incluindo ingestão reduzida de ferro, baixa disponibilidade do ferro dietético e maior ocorrência de parasitoses intestinais <sup>7,12,16</sup>.

Queiroz e col., em estudo multicêntrico, avaliaram 311 crianças e adolescentes sintomáticos, submetidos à EDA, de idade entre 3 e 16 anos, residentes em Belo Horizonte (Brasil), Santiago (Chile) e Londres (Inglaterra). Os autores observaram que o HP foi preditor significativo de ferritina e hemoglobina baixas nas crianças brasileiras <sup>12,31</sup>.

Recentemente, demonstrou-se que a deficiência de ferro acelera a carcinogênese gástrica induzida pelo HP, melhorando a implantação e função do sistema de secreção do cag PAI tipo 4, bem como a regulação de proteínas envolvidas na sobrevivência e persistência da bactéria. Questiona-se se seria interessante também considerar a erradicação do HP naquelas crianças infectadas sem anemia, mas com diminuição dos níveis de ferritina <sup>31</sup>.

Diversos relatos de casos e séries de casos demonstraram uma melhora nos parâmetros de ferro após a erradicação do HP em crianças <sup>31</sup>.

#### 5.4.2.2. Deficiência de vitamina B12

A gastrite atrófica autoimune (GAAI) é uma doença crônica progressiva em que se observa lesão inflamatória da mucosa gástrica, principalmente no corpo e fundo gástricos. Interação entre autoanticorpos contra as células parietais e células T sensibilizadas leva a lesões atróficas e metaplásicas. Como resultado, acloridria reduz a absorção de vitamina B12 e induz à anemia megaloblástica com sinais e sintomas sistêmicos, conhecida como anemia perniciosa. É fato bem conhecido que HP, por si só, pode causar gastrite e atrofia gástrica. Outros cenários possíveis são a infecção concomitante por HP em pacientes com GAAI e, ainda, a progressão da gastrite induzida por HP para GAAI. Acredita-se que a etiologia desse processo seja o mimetismo antigênico ou reatividade cruzada <sup>44</sup>.

Alguns estudos observaram deficiências de micronutrientes em pacientes com HP, incluindo níveis reduzidos de holotranscobalamina (marcador precoce de deficiência de vitamina B12) zinco, cobre, magnésio e selênio <sup>45</sup>.

#### 5.4.2.3. Púrpura trombocitopênica idiopática crônica (PTI)

A PTI é um distúrbio clínico da regulação imunológica. Um autoanticorpo produzido contra as plaquetas e possivelmente, megacariócitos leva a destruição fagocitária dessas células. A trombocitopenia resultante induz púrpura e hemorragia <sup>46</sup>.

Estudos com seguimento a longo prazo mostram que 50% dos indivíduos com PTI mantêm resposta hematológica após erradicação do HP. O consenso de Maastricht V relaciona a infecção por HP e PTI, e recomenda investigação para HP em crianças com PTI crônica <sup>30</sup>.

Estudo brasileiro realizado em São Paulo mostrou um benefício clínico no tratamento de crianças e adolescentes com púrpura trombocitopênica com HP positivo, sugerindo erradicação nesses pacientes <sup>47</sup>.

#### 5.4.2.4. Retardo no crescimento / Dificuldade de ganho de peso (*Failure to thrive*) / Diarreia

A natureza causal das associações observadas entre infecção pelo HP e atraso de crescimento, dificuldade de ganho de peso e doenças diarreicas ainda são controversas, já que são influenciadas por outros fatores, como estado nutricional, apetite e ingestão de nutrientes, condições sócio-econômicas e co-infecções <sup>6,16,31</sup>.

A hipocloridria associada à infecção pelo HP favorece a aquisição de outras infecções, incluindo agentes das doenças diarreicas. As consequências clínicas e o sinergismo potencial entre o HP e demais agentes microbianos, em crianças já predispostas, pode promover prejuízos no ganho de peso, crescimento e no desenvolvimento cognitivo. Esse sinergismo afeta ainda a microbiota intestinal e contribui para alterar a permeabilidade intestinal e predispor à má-absorção, com impacto no ganho de peso e crescimento <sup>31</sup>.

Muhsen e col. estudaram 139 crianças saudáveis, entre 3 e 5 anos de idade, que foram submetidas à pesquisa do HP através do antígeno fecal e foram acompanhadas até à idade de 6 a 9 anos. As crianças infectadas (53%) apresentaram escore z médio para altura e velocidade de crescimento menores, quando comparadas às crianças não infectadas<sup>14</sup>. Por outro lado, diversas revisões não evidenciam relação entre infecção por HP e crescimento/ganho de peso <sup>48</sup>.

Infecções parasitárias gastrointestinais e doença diarreica precoce em crianças de países em desenvolvimento impactam negativamente na função cognitiva e afetam o desempenho escolar, da mesma forma que a deficiência de ferro. Há escassez de estudos sobre o papel potencial da infecção por HP na infância e a função cognitiva nos países em desenvolvimento <sup>31</sup>.

O papel do HP permanece, portanto, ainda controverso. A maioria dos estudos são observacionais e não se sabe se a erradicação da bactéria beneficia a recuperação do estado nutricional destas crianças <sup>31</sup>.

### 5.5. Diagnóstico

Os métodos diagnósticos para a infecção pelo HP são divididos em invasivos (aquelas que requerem endoscopia) e não invasivos. Os métodos invasivos disponíveis na prática clínica são: teste rápido da urease (TRU), histologia e cultura. Reação em cadeia da polimerase (*polimerase chain reaction* - PCR) em fragmento obtido por biópsia endoscópica vem ganhando popularidade, embora seu uso ainda seja restrito. Os principais métodos não invasivos incluem teste respiratório da ureia marcada com carbono (TRUMC), teste de antígeno fecal (TAF) e detecção de anticorpos contra HP através da sorologia <sup>18,49</sup>. Os principais métodos diagnósticos estão sumarizados na tabela 2.

A sensibilidade das técnicas diagnósticas citadas acima e, conseqüentemente, maior incidência de resultados falso-negativos, é influenciada pela baixa densidade populacional da bactéria em determinado paciente, o que interfere na detecção através dos testes tradicionais, uso de inibidores de bomba de prótons (IBP) ou antibióticos, presença de áreas extensas de metaplasia intestinal no estômago e dano difuso à mucosa associado ao linfoma MALT. Essas desvantagens levaram a uma busca por melhores técnicas e destacaram a necessidade de mudanças na abordagem diagnóstica em situações particulares <sup>49</sup>.

Antes de realizar qualquer teste para detecção do HP é indicado aguardar pelo menos 2 semanas após a interrupção do IBP e 4 semanas após o término dos antibióticos <sup>2,18,30</sup>.



### 5.5.1. Indicações de investigação diagnóstica

As indicações para investigar a presença de HP na faixa etária pediátrica são controversas e a decisão deve ser tomada individualmente, analisando caso a caso <sup>2</sup>.

Alguns autores recomendam que os testes diagnósticos para infecção por HP em crianças devem ser realizados apenas na presença de sintomas, tais como vômitos, dor abdominal persistente e sangramento gastrointestinal. Nesses casos, é importante determinar a causa dos sintomas e não apenas a presença de infecção por HP. Se não houver sintomas sugestivos de doença, a decisão de investigar o HP deve ser tomada individualmente <sup>18</sup>.

Não é recomendado investigar infecção por HP em crianças com dor abdominal crônica funcional, baixo crescimento ou anemia ferropriva antes de se investigar outras causas <sup>2,18</sup>. Por outro lado, a investigação é recomendada nas crianças com anemia ferropriva refratária ao tratamento e púrpura trombocitopênica idiopática crônica <sup>2,14,18</sup>.

O diagnóstico primário da infecção pelo HP é feito quando TRU e histologia são positivos ou quando a cultura é positiva, conforme recomendação dos consensos <sup>2,32</sup>.

### 5.5.2. Métodos invasivos

#### 5.5.2.1. Endoscopia digestiva alta (EDA)

A EDA é o método de escolha para diagnóstico das possíveis lesões associadas ao HP, como as gastrites e úlceras, por exemplo. O exame ainda é essencial para a coleta de biópsias e consequente confirmação do diagnóstico da bactéria <sup>23,30</sup>.

O achado endoscópico mais frequentemente observado em crianças infectadas pelo HP é a presença de nodularidade, localizada predominantemente na mucosa do antro gástrico. A micronodularidade antral está presente em mais de 90% dos pacientes pediátricos infectados e é considerada sinal patognomônico da presença da

bactéria. Em adultos, a frequência da gastrite nodular associada à bactéria é menor <sup>29,49</sup>.

Recomenda-se a obtenção de seis biópsias durante a endoscopia. Como a distribuição do HP na mucosa gástrica não ocorre de maneira homogênea, deve-se retirar dois fragmentos do antro (pequena e grande curvaturas) e dois fragmentos do corpo (parede anterior e parede posterior) para análise morfológica da mucosa e detecção da bactéria. Para o TRU, o último consenso sobre HP recomenda a obtenção de dois fragmentos da mucosa gástrica (um do antro e outro do corpo), a fim de aumentar a acurácia do teste, diminuir os resultados falso-negativos (decorrentes da densidade populacional baixa ou da localização segmentar da bactéria na mucosa) e aumentar a chance de reação do teste <sup>30,39,49</sup>. Quando disponível, deve-se colher mais um fragmento para realização da cultura <sup>50</sup>.

#### 5.5.2.2. Histologia

O estudo histopatológico da mucosa gástrica apresenta excelente acurácia diagnóstica, com sensibilidade e especificidade acima de 95%, e é obtido através de várias colorações. A coloração de Giemsa é rotineiramente realizada na maioria dos centros, de baixo custo e muito confiável para o diagnóstico da infecção por HP. A coloração por hematoxilina-eosina é também de uso amplo, embora alguns estudos sugiram que o seu emprego isolado tenha menor sensibilidade para o diagnóstico da bactéria. No entanto, os patologistas consideram ambas as técnicas equivalentes. Outras técnicas de coloração, incluindo imunoistoquímica e coloração por prata não são indicadas de rotina, já que não há benefício bem estabelecido quanto ao aumento da acurácia diagnóstica <sup>30,49</sup>.

Além de identificar a bactéria, o estudo histopatológico permite avaliar o tipo e a intensidade da inflamação da mucosa gástrica. Este método apresenta falhas devido às coletas realizadas em locais inadequados, à distribuição desigual do microrganismo na mucosa gástrica e à dificuldade de identificação da região mais afetada <sup>49,50</sup>.

Os achados histopatológicos da gastrite associada à infecção pelo HP apresentam diferenças entre crianças e adultos e isso se deve à resposta imune distinta nesses dois grupos, em decorrência à infecção pela bactéria<sup>49</sup>. A inflamação aguda da mucosa gástrica com predomínio de neutrófilos é mais significativa em adultos, ao contrário da inflamação crônica com predomínio de linfócitos e plasmócitos que é mais intensa em crianças<sup>49</sup>. Maior intensidade da gastrite está associada em geral a maior densidade bacteriana e de cepas cagA positivas<sup>29,30,32,50</sup>.

### 5.5.2.3. Teste rápido da urease (TRU)

O teste da urease é método invasivo rápido, barato, de fácil execução e de acurácia elevada para o diagnóstico inicial da infecção pelo HP<sup>29,30,39,49</sup>. Ele é baseado na potente atividade ureásica da bactéria. A urease pré-formada do HP, presente na biópsia gástrica, hidrolisa a ureia contida no substrato do teste e produz amônia, a qual alcaliniza o meio. Esta reação é detectada através de um indicador de pH, que altera a cor da solução de amarela para rosa dentro de, no máximo, 24 horas<sup>32,49</sup>.

O teste apresenta altas especificidade (em torno de 95%) e sensibilidade (87-95%) e resultados falso-negativos ocorrem em razão da distribuição irregular da bactéria na mucosa gástrica, do uso de antimicrobianos ou de IBP, do uso de compostos com bismuto, da presença de atrofia ou metaplasia intestinal extensas ou da vigência de hemorragia digestiva<sup>32,49</sup>.

Existem diversos kits comerciais para TRU, incluindo testes baseados na ureia em gel ou líquida. Resultados positivos devem indicar o tratamento do HP. Em contraste, se TRU é negativo, segundo teste confirmatório está recomendado, dependendo da importância do tratamento da infecção, do grau de suspeita e da presença de fatores que causam resultados falso-negativos. O teste não está recomendado para avaliar erradicação da bactéria após tratamento<sup>2,30,49</sup>.

A literatura tem demonstrado aumento da acurácia do teste com o emprego de mais amostras de tecido gástrico, embora mais estudos sejam necessários para determinar o tempo exato para a reação positiva e o número exato de biópsias

necessárias para fazer diagnóstico preciso da infecção por HP. O consenso atual preconiza a utilização de duas biópsias para o TRU, sendo um fragmento do antro e outro do corpo gástrico <sup>32,51</sup>.

#### 5.5.2.4. Cultura

A cultura é o método mais específico para identificação do HP, em torno de 100%, porém com baixa sensibilidade, entre 40 a 80%. Ela fornece ainda a determinação da suscetibilidade bacteriana aos antimicrobianos, permitindo melhor orientação terapêutica. Entretanto, a viabilidade e a utilidade do método têm sido questões de debate entre microbiologistas e clínicos desde que a bactéria foi isolada pela primeira vez <sup>49</sup>.

O teste é de custo elevado e de difícil execução e não está disponível na rotina, inclusive no Brasil, a não ser em centros de pesquisa <sup>49</sup>.

O consenso de Maastricht V estabelece que a cultura é altamente recomendada antes do tratamento. Entretanto, a evidência desta recomendação é fraca porque não há estudos comparativos entre tratamento empírico e tratamento guiado pelo antibiograma, além do método não estar amplamente disponível na prática clínica <sup>30,49</sup>.

#### 5.5.2.5. Testes moleculares

Os testes moleculares, incluindo tanto a hibridização *in situ* como a PCR, são sensíveis e podem ser usados para detectar HP em biópsias, principalmente nas situações em que há baixa densidade populacional da bactéria <sup>49,52</sup>.

Os testes moleculares são de padronização fácil, reprodutíveis e não dependem da presença da bactéria viva. No entanto, eles requerem condições laboratoriais especiais para execução e podem apresentar falsos-positivos devido à contaminação por outros microrganismos não cultiváveis, o que contra-indica a

utilização destes testes como padrão ouro para diagnóstico primário da infecção pelo HP <sup>32,49</sup>.

Estes testes ainda podem ser empregados para avaliar a resistência do HP aos antimicrobianos, com base no genótipo (biologia molecular). A resistência à claritromicina é causada por mutações no gene *rrl* que codifica dois nucleotídeos do rRNA 23S: 2142 e 2143. As principais mutações descritas são A2142G e A2143G. A resistência as quinolonas, por sua vez, envolve genes que codificam a DNA girase (*gyrA* e *gyrB*), principalmente nas posições *gyrA* 87 e 91 <sup>23,32</sup>. Entretanto, eles não estão disponíveis para uso na prática clínica.

O PCR nas fezes pode ser uma alternativa não invasiva para identificar a presença de infecção e também resistências bacteriana à claritromicina. Contudo, sua sensibilidade é baixa principalmente devido à presença de inibidores da reação em cadeia da polimerase <sup>49</sup>.

### 5.5.3. Métodos não invasivos

#### 5.5.3.1. Teste respiratório da ureia marcada com carbono (TRUMC)

O teste respiratório é considerado padrão ouro para diagnóstico não invasivo da infecção pelo HP, com elevada acurácia, baixo custo e fácil execução. Ele apresenta sensibilidade e especificidade superiores a 95%, tanto para o diagnóstico quanto para o controle de cura da infecção pelo HP em adultos e crianças com idade superior a seis anos <sup>30,32,49</sup>.

Ele baseia-se na atividade ureásica do HP. O paciente ingere ureia marcada com carbono 13 (não radioativo) ou carbono 14 (radioativo), que sofre ação da urease bacteriana e gera amônia e gás carbônico (CO<sub>2</sub>). O CO<sub>2</sub> marcado difunde pelos vasos sanguíneos e aparece no ar expirado em poucos minutos, onde é medido. A sensibilidade do teste reduz se há uso de antibióticos, IBP e receptores H<sub>2</sub> da histamina. Por outro lado, falso-positivos podem ocorrer devido à atividade ureásica

de outras bactérias além do HP (*Proteus mirabilis* e *Staphylococcus aureus*), que podem colonizar a luz gástrica na presença de acloridria <sup>32</sup>.

No Brasil, o TRUMC não está disponível no serviço público na prática devido a restrições para aquisição do substrato <sup>32</sup>.

#### 5.5.3.2. Teste do antígeno fecal (TAF)

O teste do antígeno fecal detecta antígenos do HP que estão presentes nas fezes dos pacientes infectados. Foi demonstrado que estes antígenos desaparecem quando a infecção por HP é tratada. Como a bactéria apresenta variabilidade genética significativa, a acurácia do teste pode variar de acordo com a população estudada e por isso requer validação local. Além disso, cada TAF detecta diferentes antígenos e, conseqüentemente, os resultados mudam de um teste para outro <sup>49,53</sup>.

TAF pode usar anticorpos policlonais ou monoclonais. Os anticorpos policlonais são obtidos por imunização de animais de laboratório e este método produz conjuntos extremamente variáveis de anticorpos, que diferem de lote para lote. Meta-análises mostram que os testes que empregam anticorpos policlonais são consistentemente inferiores aos que utilizam anticorpos monoclonais, logo recomenda-se uso de anticorpos monoclonais como reagentes do TAF para melhorar a sua acurácia <sup>30,49</sup>.

Um grande problema com o uso do TAF é que muitos testes comerciais estão disponíveis, mas nunca foram validados, além disso em algumas áreas a sensibilidade e especificidade não atingem mais de 90% <sup>30,49</sup>.

Resultados falso-negativos devem-se à baixa colonização bacteriana no estômago e, em consequência, baixa concentração de antígenos nas fezes. O uso de IBP é uma das causas. Por outro lado, resultados falso-positivos decorrem da presença da forma cocoide do HP (manifestação morfológica da morte celular bacteriana), que não reflete infecção <sup>31</sup>.

A acurácia do teste nos países em desenvolvimento, principalmente em crianças, ainda não é bem estabelecida. El-Shabrawi e col., em estudo comparativo com o teste respiratório (padrão ouro), avaliaram 60 crianças sintomáticas e

encontraram sensibilidade de 89,5% e especificidade de 95,5% do teste fecal, com significância estatística entre os dois testes. Estes autores concluem que o TAF é método confiável para o diagnóstico primário da infecção pelo HP em crianças, embora com menor acurácia em relação ao teste respiratório, porém com vantagens de execução mais fácil, menor custo, mais bem tolerado e alternativa diagnóstica viável, principalmente nos países em desenvolvimento <sup>53</sup>.

#### 5.5.3.3. Testes sorológicos

Os testes sorológicos são baseados na detecção dos anticorpos IgG anti-HP, sendo os ensaios imunoenzimáticos (ELISA) os mais empregados. A acurácia do teste depende do antígeno usado no kit comercial e da taxa de prevalência da cepa HP usada como antígeno, sendo recomendada a utilização de cepas encontradas na população em estudo <sup>32</sup>.

Recomenda-se a validação local de testes sorológicos com acurácia maior que 90%. No Brasil, os testes apresentam sensibilidade entre 93,9 a 97,4% e especificidade entre 88,9 a 100% <sup>32</sup>.

A indicação dos testes sorológicos é para rastreamento da infecção pelo HP em estudos epidemiológicos populacionais. Eles não devem ser usados para diagnóstico inicial da infecção pelo HP, nem como para controle de erradicação da bactéria, já que são incapazes de diferenciar infecção ativa e infecção prévia. Os níveis séricos dos anticorpos anti-HP IgG permanecem elevados por períodos longos após tratamento da infecção <sup>32</sup>. Como exceção, a sorologia poderia ser empregada como teste inicial de rastreio da infecção pelo HP em situações clínicas que envolvem densidade bacteriana baixa, como sangramento gastrintestinal, gastrite atrófica, linfoma MALT e câncer gástrico <sup>32</sup>.

**Tabela 2:** Métodos diagnósticos para infecção pelo HP

		<b>Sensib.</b>	<b>Especif.</b>	<b>Vantagens</b>	<b>Desvantagens</b>
<i>Métodos Invasivos</i>	Histologia	>95%	>95%	Identificação da bactéria; avalia tipo e intensidade da inflamação gástrica	Coletas em locais inadequados; distribuição desigual dos MO*
	Teste rápido da urease	87-95%	>95%	Baixo custo, Resultado rápido	Distribuição irregular da bactéria; influenciado pelo uso de IBP** e ATB***
	Cultura	40-80%	100%	Realização antibiograma da bactéria isolada	Alto custo, difícil execução
	Testes moleculares	>90%	90-100%	Identifica a bactéria mesmo em situações de baixa densidade populacional bacteriana	Condições laboratoriais inadequadas; contaminação com outros MO*
<i>Métodos não invasivos</i>	Teste respiratório da uréia marcada com carbono	>95%	>95%	Elevada acurácia, baixo custo, fácil execução	Falso+ se atividade ureásica de outras bactérias; sensibilidade diminui com uso de ATB*** e IBP**
	Teste do antígeno fecal	89,5-90%	90-95,5%	Fácil execução e baixo custo; bem tolerado	Necessidade de coleta de fezes
	Testes sorológicos	93,9-97,4%	88,9-100%	Rastreamento da infecção	Não identifica se infecção ativa ou prévia

\*MO: microorganismos \*\* IBP: inibidor de bomba de prótons \*\*\* ATB: antibióticos

Fonte: adaptado de Jones *et al.*<sup>2</sup>, 2017; Malfertheiner *et al.*<sup>30</sup>, 2016; Coelho *et al.*<sup>32</sup>, 2018; Calvet <sup>49</sup>,2015; Biernat *et al.*<sup>39</sup>, 2014; Kalach *et al.*<sup>52</sup>, 2015.

## 5.6. Tratamento

O tratamento da infecção por HP ainda gera muitas dúvidas, principalmente em crianças. A bactéria é carcinogênica, portanto teoricamente deveria ser erradicada em toda população infectada. Deparamos com diversos desafios, como escolher o melhor esquema terapêutico que permita taxas mais elevadas de erradicação, menor resistência aos antimicrobianos e como garantir que o paciente e / ou responsável siga corretamente o esquema terapêutico proposto <sup>8</sup>.



Outros aspectos que devem ser avaliados são o custo elevado do tratamento, nem sempre disponível no sistema público de saúde, os efeitos colaterais dos antimicrobianos e a seleção de cepas bacterianas resistentes as drogas devido à falha ou uso excessivo delas na população, o que resulta em aumento significativo e crescente da doença em todo o mundo <sup>8,29</sup>.

As diretrizes concentram-se em três pontos estratégicos para melhorar a taxa de sucesso do tratamento: avaliação da taxa de erradicação na população local, utilização sistemática de um tratamento adequado ao perfil de suscetibilidade e adesão ao tratamento superior a 90% <sup>29</sup>.

Os últimos consensos publicados passaram a recomendar duração dos esquemas terapêuticos de 14 dias, com o objetivo de alcançar taxas elevadas de erradicação, especialmente em países em desenvolvimento, que apresentam altas taxas de resistência à claritromicina e ao metronidazol <sup>2,30,32</sup>.

As doses das medicações empregadas nos esquemas de tratamento para a infecção pelo HP em pediatria estão descritas na tabela 4 <sup>2</sup>.

#### 5.6.1. Indicações de tratamento

As indicações para a erradicação do HP são baseadas em evidências científicas, segundo as diretrizes dos consensos de Maastricht V (revisado em 2016), IV Consenso Brasileiro sobre HP (2018) e nas diretrizes atualizadas das Sociedades Europeia e Americana de Gastroenterologia Pediátrica (ESPGHAN e NASPGHAN) publicadas em 2017 <sup>2,30</sup> (Quadros 1 e 2).

Em adultos, as indicações de erradicação do HP bem estabelecidas são: doença ulcerosa péptica (gástrica ou duodenal) prévia ou ativa, gastrite atrófica, pós-ressecção de câncer gástrico, presença de linfoma MALT de baixo grau, dispepsia de longa duração não investigada, gastrite associada ao HP e sintomas dispépticos, pacientes com parentes de primeiro grau com câncer gástrico, pacientes com ADF refratária, PTI crônica, deficiência de vitamina B12 e desejo do paciente <sup>30, 32</sup>.

O tratamento da infecção pelo HP está bem estabelecido em crianças e adolescentes com úlcera gástrica ou duodenal e gastrite associada ao HP com

sintomatologia. Nas demais situações em pediatria é importante que o médico decida a indicação do tratamento em conjunto com o paciente e a família e reforce a importância da adesão à terapia para obter sucesso na erradicação da bactéria. O atual consenso não recomenda estratégia “teste e trate” para a infecção pelo HP em crianças <sup>2</sup>.

Não há provas suficientes para tirar conclusões definitivas sobre os benefícios para a saúde do tratamento da infecção por HP em pediatria. Diversas pesquisas têm sido desenvolvidas para avaliar os efeitos do tratamento nesse grupo etário, sendo avaliados fatores que influenciam a resposta ao tratamento, erradicação da bactéria, persistência ou recorrência da infecção, além de influência no crescimento e no *status* da reserva de ferro em crianças infectadas, mesmo após erradicação da bactéria <sup>54</sup>.

**Quadro 1:** Recomendações atualizadas das Sociedades Americana (NASPGHAN) e Europeia (ESPGHAN) sobre o manejo do *H. pylori* em crianças e adolescentes

O objetivo principal da investigação da infecção pelo HP é determinar a causa dos sintomas gastrintestinais e não apenas a presença da infecção.

Deve-se realizar biópsias adicionais para teste rápido da urease e cultura durante a endoscopia, somente se houver proposta de tratamento, caso se confirme a infecção.

Se o achado do HP for incidental na endoscopia, o tratamento deve ser cuidadosamente discutido e decidido com o paciente e a família, considerando seus riscos e benefícios.

Não se recomenda a estratégia “teste e trate” para a infecção pelo HP em crianças.

A investigação do HP está indicada em crianças com úlcera gástrica ou duodenal. Se identificada a bactéria, instituir o tratamento e confirmar a erradicação.

Não se recomenda a investigação do HP em crianças: com dor abdominal funcional; como medida inicial em anemia ferropriva e naquelas com baixa estatura.

Recomenda-se a investigação do HP em crianças com anemia ferropriva refratária e exclusão de outras causas.

Recomenda-se uso de testes não invasivos para diagnosticar a presença de HP em crianças com púrpura trombocitopênica idiopática crônica.

Antes de investigar HP, recomenda-se suspensão de inibidor de bomba de prótons por pelo menos 2 semanas e antibióticos por 4 semanas.

Deve-se realizar pelo menos seis biópsias gástricas à endoscopia para diagnóstico da infecção pelo HP.

Recomenda-se que o diagnóstico da infecção pelo HP seja baseado em (1) histologia (gastrite HP-positiva) + outro teste realizado em biópsias (urease ou antígeno fecal) ou (2) cultura positiva.

Não se recomenda realização de testes sorológicos para HP na prática clínica.

Recomenda-se obter a sensibilidade antimicrobiana da cepa de HP para orientar o tratamento.

Deve-se determinar a eficácia do esquema terapêutico de primeira linha local ou nacionalmente.

O médico deve explicar ao paciente e familiares a importância da adesão ao tratamento anti-HP para se obter erradicação adequada.

Recomenda-se controle de erradicação do HP pelo menos 4 semanas após tratamento, através do teste respiratório da ureia marcada com C<sup>13</sup> ou do antígeno fecal.

Quando a terapêutica instituída foi ineficaz, o tratamento de resgate deve ser individualizado, considerando a suscetibilidade antimicrobiana, idade da criança e opções disponíveis de antibióticos.

Fonte: adaptado Jones *et al.*<sup>2</sup>, 2017

## Quadro 2: Principais recomendações dos consensos Maastricht V e IV Consenso Brasileiro sobre a infecção pelo *H. pylori* em adultos

A gastrite pelo HP é uma entidade distinta e causa sintomas dispépticos em alguns pacientes. A erradicação da bactéria leva a alívio da dispepsia a longo prazo em 10% dos pacientes, em comparação ao placebo ou supressão ácida

Deve-se excluir gastrite por HP para se confirmar o diagnóstico de dispepsia funcional

Há evidências ligando o HP à anemia ferropriva refratária, púrpura trombocitopênica idiopática crônica e deficiência de vitamina B12. Nessas condições, o HP deve ser investigado e erradicado

A erradicação do HP está recomendada nos casos de linfoma MALT de baixo grau

Inibidores de bomba de prótons devem ser suspensos no mínimo 2 semanas antes e antibióticos e compostos com bismuto pelo menos 4 semanas antes dos testes para detectar infecção pelo HP

Na prática clínica, quando há indicação de endoscopia e não há contra-indicação para biópsia, o teste rápido da urease é recomendado como teste diagnóstico de primeira linha e o teste positivo permite tratamento imediato. Deve-se realizar uma biópsia de corpo e uma de antro. Entretanto, teste rápido da urease não é recomendado como teste de avaliação de erradicação do HP após tratamento

Para avaliação da gastrite por HP, o número mínimo de biópsias é duas do antro (maior e menor curvaturas, 3 cm proximal à região pilórica) e duas do meio do corpo. Biópsias adicionais da incisura angular devem ser consideradas para detecção de lesões pré-cancerosas

É recomendado fazer testes de suscetibilidade à claritromicina quando se considera prescrever esquemas para tratamento de primeira linha à base deste antibiótico, exceto em populações ou regiões com baixa resistência (<15%).

Após primeiro insucesso terapêutico, se a endoscopia é realizada, recomenda-se fazer cultura com antibiograma, exceto se considerar esquema quádruplo com bismuto

Sorologia tem alta acurácia e pode ser usada como teste não invasivo para detecção do HP, se for validada regionalmente

O teste respiratório é a melhor opção para a confirmação da erradicação do HP, sendo a dosagem do Ag fecal monoclonal uma alternativa. Deve ser realizado pelo menos 4 semanas após término do tratamento

A taxa de resistência do HP aos antibióticos está aumentando na maior parte do mundo

Fonte: adaptado Jones *et al.*<sup>2</sup>, 2017

### 5.6.2. Resistência antimicrobiana

As taxas de resistência do HP aos antibióticos estão aumentando mundialmente. A resistência bacteriana tem sido considerada o principal fator de falência ao tratamento, tanto para pacientes sem tratamento prévio, como para aqueles com tratamentos mal sucedidos <sup>29</sup>. Tem-se verificado alteração contínua no padrão de resistência devido ao uso indiscriminado de antibióticos e ao fluxo migratório, especialmente de países em desenvolvimento para países desenvolvidos. É sugerido a realização periódica de teste de sensibilidade antimicrobiana em determinadas áreas para a atualização de terapia antibiótica, possibilitando o uso de antimicrobianos com baixas taxas de resistência. Entretanto, tais testes não estão disponíveis em nosso país para uso na prática clínica <sup>32</sup>.

A eficácia do tratamento da infecção pelo HP apresenta diferenças de acordo com a região geográfica em decorrência das taxas distintas de resistência aos antimicrobianos empregados. O aparecimento crescente de cepas HP resistentes mostra a necessidade de se conhecer as taxas de resistência de cada região através de testes rotineiros de suscetibilidade, o que irá predizer o sucesso terapêutico e nortear a escolha do tratamento <sup>55</sup>.

Dentre os antibióticos prescritos nos esquemas de tratamento de erradicação do HP, a claritromicina é o mais empregado. A resistência primária a este antimicrobiano, entretanto, tem aumentado em alguns países acima do nível recomendado para uso como tratamento de primeira linha (15 a 20%) <sup>2</sup>. Mutações na região codificadora da peptidiltransferase do rRna 23S conferem resistência à claritromicina porque reduzem a ligação do antibiótico aos ribossomas do HP <sup>55</sup>.

O metronidazol apresenta altas taxas de resistência no Brasil. Estudos em adultos apontam resistência variando de 52,9% a 55% e tal fato se justifica devido ao uso rotineiro do mesmo no tratamento de parasitoses intestinais e infecções ginecológicas. Existem ainda estudos que evidenciam resistência dupla (claritromicina e metronidazol) que chegam a 43% <sup>56,57</sup>.

A amoxicilina é outro antibiótico chave no tratamento triplo padrão usado na terapia para infecção pelo HP. Na literatura, a taxa de resistência varia de zero a dois

por cento. Em estudo brasileiro a taxa encontrada em crianças foi de 10,4%, apesar do uso amplo deste antibiótico na prática pediátrica <sup>57</sup>.

Estudo recente de Ang e col. avaliou a mudança nas taxas de resistência dos antibióticos usados para erradicação do HP em adultos, entre 2000 e 2014. Houve aumento com significância estatística nas taxas de resistência ao metronidazol (2000-2002 = 24,8% x 2012-2014 = 48,2%), claritromicina (2000-2002 = 7,9% x 2012-2014 = 17,1%) e levofloxacina (2000-2002 = 5% x 2012-2014 = 14,7%). As taxas de resistência à tetraciclina (2000-2002 = 5% x 2012-2014 = 7,6%) e à amoxicilina (2000-2002 = 3% x 2012-2014 = 4,4%) permaneceram estáveis <sup>58</sup>.

No Brasil, há escassez de estudos sobre a suscetibilidade bacteriana do HP e o padrão de resistência é pouco conhecido. Em adultos, estudo multicêntrico de Sanches e col., incluindo pacientes provenientes de regiões brasileiras diferentes, evidenciaram taxa global de resistência à claritromicina de 16,9% e às fluoroquinolonas de 13,5%, sendo que em Belo Horizonte foi encontrada taxas de resistência de 12,5% e de 11,1% à claritromicina e às quinolonas, respectivamente. Estes autores concluem que a resistência à claritromicina no Brasil encontra-se já limítrofe à faixa aceitável para indicação dos esquemas tríplexes de primeira linha com este antibiótico (15 a 20%) <sup>59</sup>. Por outro lado, em crianças, Ogata e col. encontrou taxa global de resistência antimicrobiana do HP de 49,3%, sendo 19,5% das cepas resistentes à claritromicina, 40% resistentes ao metronidazol e 10,4% resistentes à amoxicilina. Todas as cepas estudadas foram sensíveis à furazolidona e à tetraciclina <sup>57</sup>.

O uso das quinolonas está indicado no tratamento de resgate, após falência dos esquemas de primeira linha. Entretanto, as taxas de erradicação do HP obtidas com este regime variam de acordo com as taxas de resistência a este antibiótico. As taxas de sucesso com estes esquemas variam de 89 a 91%, sendo maiores nos esquemas concomitantes (96,4%), em comparação com os sequenciais. A resistência do HP às quinolonas vêm aumentando recentemente devido ao uso amplo desta droga na prática médica atual <sup>56</sup>.

Os sais de bismuto exercem ação bactericida direta sobre o HP, além de auxiliarem na cicatrização das úlceras, ao aumentarem os fatores de proteção da mucosa. Em áreas com cepas multirresistentes do HP e taxas elevadas de resistência

bacteriana, os esquemas de resgate com bismuto são opções terapêuticas eficazes, com taxas de erradicação maiores que 97,6%. Assim, esquemas quádruplos com bismuto são indicados nos consensos como terapia de resgate e como tratamento de primeira linha em áreas com alta resistência bacteriana <sup>56</sup>. Em crianças, recomenda-se o uso do esquema quádruplo com bismuto se a suscetibilidade antimicrobiana do HP é desconhecida ou se há resistência dupla à claritromicina e ao metronidazol <sup>57</sup>.

Para superar a resistência ao metronidazol, a furazolidona tem sido empregada como esquema terapêutico alternativo em países em desenvolvimento com alta prevalência do HP e recursos limitados. Ela é uma droga de custo baixo, a resistência é rara e apresenta ações tópica e sistêmica <sup>60</sup>.

### 5.6.3. Terapias de primeira linha

A taxa de erradicação do HP com a terapia tripla padrão vem diminuindo progressivamente e são apontados como fatores responsáveis pela diminuição da eficácia terapêutica hábitos de vida, doenças de base, baixa adesão ao tratamento, tabagismo, polimorfismo genético, acidez gástrica elevada, uso de antimicrobianos e especialmente a resistência do HP aos antimicrobianos, incluindo claritromicina, fluoroquinolonas e metronidazol <sup>32</sup>.

O esquema tríplice padrão (primeira linha) inclui IBP, amoxicilina e claritromicina. Nos países em que a resistência ao metronidazol é baixa, ele pode ser empregado no lugar da claritromicina <sup>2,4,30</sup>. Recomenda-se a realização de testes de sensibilidade, exceto em regiões com baixa taxa de resistência à claritromicina (<15%). Este teste pode ser realizado por cultura e antibiograma ou por teste molecular em amostra de biópsia gástrica <sup>2,30</sup>.

Em regiões com resistência bacteriana elevada à claritromicina, a primeira opção passa a ser os esquemas quádruplos com bismuto: IBP, bismuto, tetraciclina e metronidazol.<sup>2</sup> Outras alternativas terapêuticas nesta situação seriam o tratamento concomitante sem bismuto por 14 dias (IBP + amoxicilina + claritromicina + metronidazol) ou a terapia sequencial por 10 dias (IBP + amoxicilina por 5 dias

seguidos por IBP + claritromicina + metronidazol por 5 dias). No entanto, o esquema sequencial tem a desvantagem de expor a criança a três antibióticos diferentes e não deve ser escolhido se houver resistência ao metronidazol ou claritromicina ou se o teste de suscetibilidade não estiver disponível <sup>2,32</sup>.

O uso de altas doses de IBP duas vezes ao dia aumenta a eficácia da terapia tripla baseada em claritromicina e amoxicilina. O uso do esomeprazol e rabeprazol são os IBP preferidos na Europa e na América do Norte, onde a prevalência do uso de IBP é alta <sup>2,30</sup>.

É importante salientar que o uso de IBP após a erradicação do HP para a cicatrização da úlcera péptica é desnecessário, exceto nos casos de úlceras gastroduodenais complicadas, em que o uso de IBP por 4 a 8 semanas após o tratamento para HP é recomendado <sup>32</sup>.

Outra opção terapêutica de primeira linha sugerida pelo Consenso Brasileiro sobre HP é a terapia tripla com furazolidona, claritromicina ou tetraciclina e IBP, principalmente se paciente alérgico à penicilina, sendo bem tolerada <sup>60</sup>.

Estudo coreano realizado entre 2004 e 2012 sugere terapia quádrupla baseada em bismuto como tratamento alternativo de primeira linha. Este esquema varia conforme a idade do paciente, sendo que em crianças menores que 8 anos é recomendado uso de IBP, amoxicilina, metronidazol e bismuto, enquanto que em maiores de 8 anos sugere-se o uso de IBP, tetraciclina, metronidazol e bismuto <sup>61</sup>. No Brasil há poucos estudos pediátricos que avaliam a taxa de eficácia dos esquemas de primeira linha.



**Tabela 3:** Opções terapêuticas de primeira linha para erradicação do HP

	Drogas	Duração	Particularidades
Esquema 1	IBP + Amoxicilina+ Claritromicina	14 dias 14 dias 14 dias	Primeira escolha
Esquema 2	IBP+ Amoxicilina+ Metronidazol	14 dias 14 dias 14 dias	Primeira escolha se resistência baixa ao metronidazol
Esquema 3 < 8anos	IBP + Amoxicilina + Metronidazol + Bismuto	10-14 dias	Esquema quádruplo, resistência elevada à claritromicina (>15%)
Esquema 4 > 8 anos	IBP + Tetraciclina + Metronidazol + Bismuto	10-14 dias	Esquema quádruplo, se resistência elevada à claritromicina (>15%)
Esquema 5	IBP + Amoxicilina, seguidos de  IBP + Claritromicina +  Metronidazol (ou tinidazol)	5 dias     mais 5 dias	Esquema sequencial, se bismuto não disponível
Esquema 6	IBP + Amoxicilina +  Metronidazol +  Claritromicina	   14 dias	Terapia concomitante, se bismuto não disponível
Esquema 7	IBP Furazolidona Claritromicina (ou tetraciclina)	14 dias	Se alergia à penicilina

Fonte: adaptado de Jones *et al.*<sup>2</sup>, 2017; Malfertheiner *et al.*<sup>30</sup>, 2016; Coelho *et al.*<sup>32</sup>, 2018; Machado *et al.*<sup>60</sup>, 2008; Hong *et al.*<sup>61</sup>, 2012.

**Tabela 4:** Doses recomendadas em crianças e adolescentes para as medicações empregadas nos esquemas terapêuticos de erradicação do HP

Medicações e doses			
Droga	Peso	Dose manhã	Dose noite
IBP *	15-35kg	20mg	20mg
	>35kg	40mg	40mg
Amoxicilina	15-24kg	500mg	500mg
	25-34kg	750mg	750mg
	>35kg	1000mg	1000mg
Claritromicina	15-24kg	250mg	250mg
	25-34kg	500mg	250mg
	>35kg	500mg	500mg
Metronidazol	15-24kg	250mg	250mg
	25-34kg	500mg	250mg
	>35kg	500mg	500mg
Subcitrato de Bismuto Coloidal	< 10 anos	262mg (QID)	
	>10 anos	524mg (QID)	
	Adultos	120mg (QID) ou 240mg (BID)	

\* IBP: Inibidor de bomba de prótons (dose referente ao omeprazol e esomeprazol)

Fonte: adaptado de Jones *et al.*<sup>2</sup>, 2017; Coelho *et al.*<sup>32</sup>, 2018

#### 5.6.4. Terapias de resgate (segunda e terceira linhas)

Quando há falha do tratamento de primeira linha para erradicação do HP, a terapia de resgate deve ser individualizada, considerando a suscetibilidade bacteriana aos antibióticos, a idade da criança e as opções antimicrobianas disponíveis<sup>2</sup> (quadro 3).

Após primeiro insucesso terapêutico, endoscopia, cultura e testes de sensibilidade antimicrobiana são recomendados para adequar o tratamento, exceto se for instituir terapia quádrupla contendo bismuto <sup>30</sup>.

### Quadro 3: Terapias de resgate

#### Regiões com baixa resistência à claritromicina

- Terapia quádrupla sem bismuto (IBP + claritromicina + amoxicilina + metronidazol)
- Terapia quádrupla com bismuto:
  - IBP + bismuto + metronidazol + tetraciclina
  - IBP + bismuto + furazolidona + tetraciclina
- Terapia tripla com levofloxacina e/ou furazolidona:
  - IBP + levofloxacina + amoxicilina
  - IBP + levofloxacina + furazolidona
  - IBP + furazolidona + claritromicina

#### Regiões com alta resistência à claritromicina

- Terapia tripla com levofloxacina:
  - IBP + levofloxacina + amoxicilina
  - IBP + levofloxacina + furazolidona

#### Alérgicos à penicilina

- IBP + claritromicina + furazolidona
- IBP + claritromicina + metronidazol
- IBP + claritromicina (ou levofloxacina) + furazolidona
- Esquemas quádruplos com bismuto

Fonte: adaptado de Jones *et al.*<sup>2</sup>, 2017; Coelho *et al.*<sup>32</sup>, 2018

Nos casos de falha terapêutica com terapia tripla padrão em pacientes adolescentes e adultos, existem duas opções disponíveis, consideradas terapias de segunda linha: levofloxacina + amoxicilina + IBP por 14 dias ou bismuto + IBP + amoxicilina + metronidazol, 14 dias, ambos descritos na tabela 5 <sup>32,62</sup>. O esquema tríplice com IBP + levofloxacina + amoxicilina por 14 dias é uma alternativa que se

mostrou eficaz no tratamento de segunda linha para a infecção pelo HP. Porém, sua eficácia no futuro poderá estar comprometida devido à observação crescente de resistência bacteriana a este antibiótico <sup>32</sup>.

**Tabela 5:** Terapias de segunda linha em caso de falha da terapia tripla padrão

	<b>Medicamentos</b>	<b>Tempo de tratamento</b>	<b>Doses recomendadas</b>
Terapia baseada em levofloxacina	IBP		40mg (12/12 h)
	Amoxicilina	14 dias	1g (12/12 h)
	Levofloxacina		500mg (24/24 h)
Terapia baseada em bismuto	IBP		40 mg (12/12 h)
	Bismuto	14 dias	120mg (6/6 h) ou 240mg (12/12 h)
	Tetraciclina		500mg (6/6 h)
	Metronidazol		400mg (8/8 h)

Fonte: Coelho *et al.* <sup>32</sup>, 2018

O tratamento após três falhas terapêuticas deve ser restrito a casos especiais e guiados por testes fenotípicos ou genotípicos de suscetibilidade antimicrobiana. O uso de rifabutina, quando disponível, pode ser uma alternativa (IBP + amoxicilina + rifabutina 300 mg por dia) <sup>32</sup>.

Em pacientes com alergia à amoxicilina os esquemas alternativos mais utilizados são IBP + claritromicina + levofloxacina ou IBP + doxiciclina ou tetraciclina + metronidazol + bismuto <sup>32</sup>.

Existe ainda terapia tripla baseada em vonoprazam associado à claritromicina e metronidazol. O vonoprazam é um bloqueador ácido novo e potente e os estudos têm mostrado taxas de erradicação do HP maiores que os esquemas com IBP, em torno de 90 a 97%, porém seu uso ainda é limitado aos adultos<sup>63</sup>.

Outras alternativas ainda de tratamento que vêm sendo estudadas é o uso de inibidores da urease. Porém ainda sem indicação efetiva <sup>5</sup>.

**Tabela 6:** Terapias de segunda e terceira linhas quando falha do primeiro esquema

	<b>Medicamentos</b>	<b>Tempo de tratamento</b>	<b>Doses recomendadas</b>
Terapia quádrupla baseada em furazolidona*	IBP		40mg (BID)
	Amoxicilina	10-14 dias	1g (BID)
	Furazolidona		200mg (BID)
	Bismuto		240mg (BID)
Terapia quádrupla baseada em bismuto e levofloxacina	IBP		40 mg (BID)
	Bismuto	14 dias	240mg (BID)
	Levofloxacina		500mg (MID)
	Amoxicilina		1g (BID)
Terapia tripla padrão com claritromicina	IBP		40mg (BID)
	Amoxicilina	14 dias	1g (BID)
	Claritromicina		500mg (BID)

\*Doxiciclina 100 mg (BID) pode substituir a amoxicilina. Taxas de erradicação próximas a 80%

Fonte: Coelho *et al.* <sup>32</sup>, 2018

#### 5.6.5. Terapia híbrida

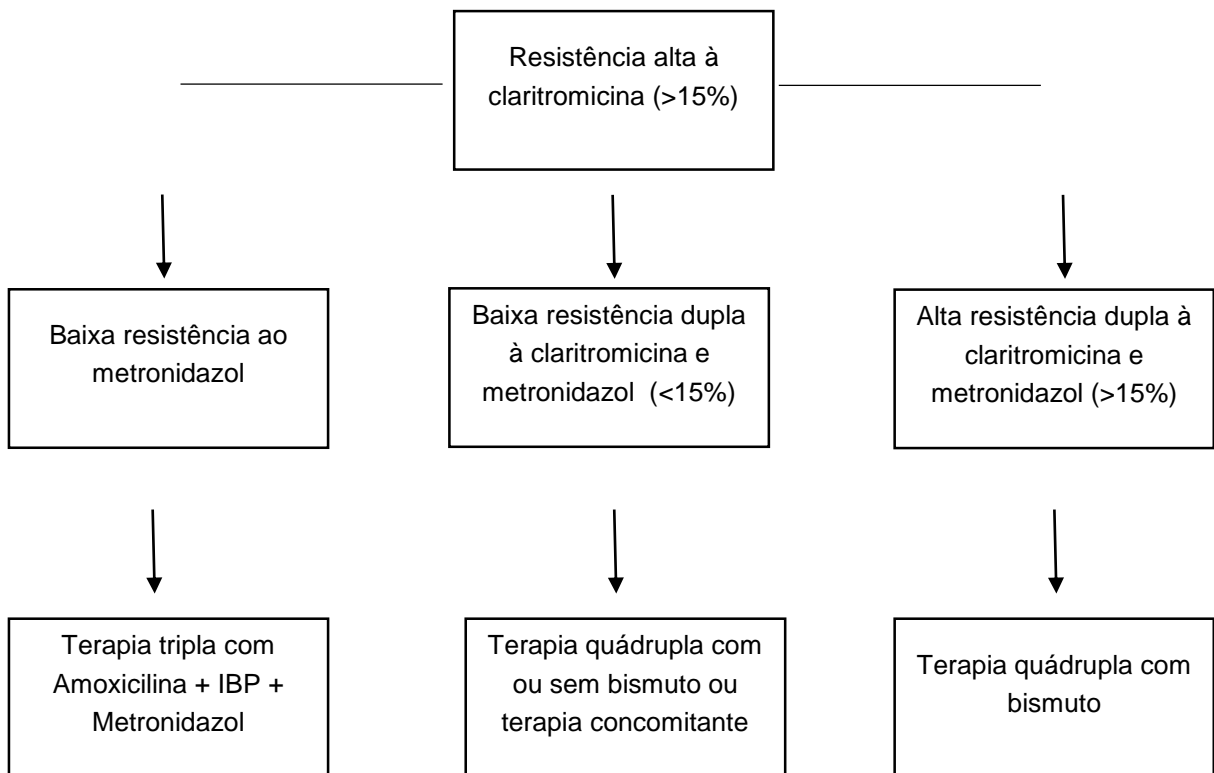
A terapia híbrida ou sequencial-concomitante consiste em dois passos: (1) uso de IBP + amoxicilina por 7 dias, seguidos de (2) IBP + amoxicilina + metronidazol + claritromicina mais 7 dias. Este esquema tem mostrado taxas de erradicação maiores que 95%, em regiões com alta prevalência de cepas resistentes a antibióticos. (64)

#### 5.6.6. Escolha terapêutica baseada na resistência à claritromicina

O aumento na resistência do HP contra diferentes antibióticos, em especial à claritromicina, é de observação mundial e a escolha adequada do regime terapêutico é essencial e fortemente recomendada de ser feita com base em estudos de suscetibilidade local <sup>65</sup>.

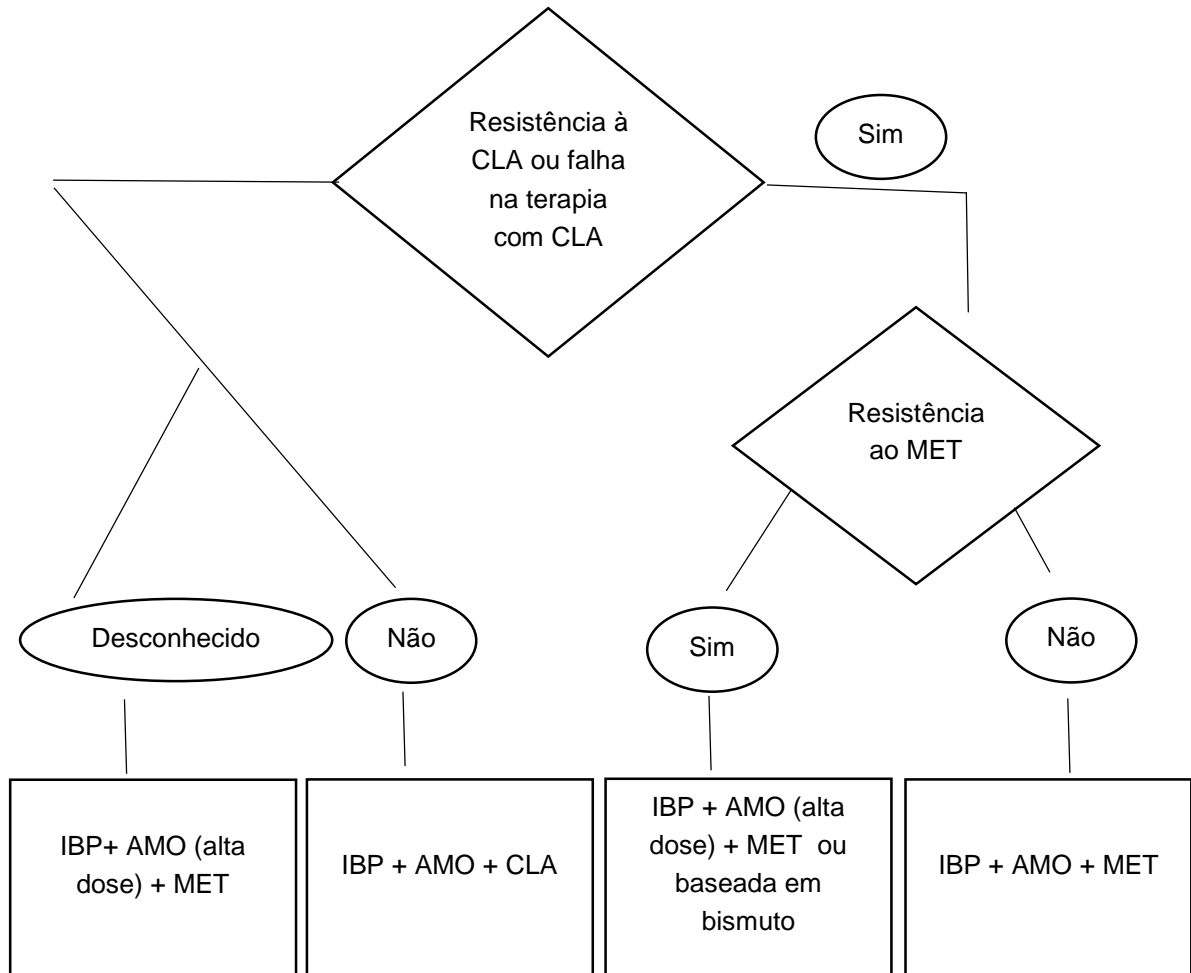
A prescrição de terapêutica tripla contendo IBP e claritromicina deve ser evitada se a taxa de resistência à claritromicina na região é maior que 15%, optando-se pelo esquema quádruplo com ou sem bismuto ou terapia concomitante. Vale ressaltar que em áreas de alta resistência dupla à claritromicina e metronidazol, a terapia quádrupla com bismuto é o tratamento de primeira linha recomendado (figuras 1 e 2) <sup>30</sup>.

**Figura 1:** Alta resistência à claritromicina



Fonte: Malfertheiner *et al.*<sup>30</sup>, 2016.

**Figura 2:** Algoritmo para seleção de terapia de erradicação para infecção por HP em crianças com base no conhecimento da suscetibilidade aos antibióticos.



CLA: claritromicina; IBP: Inibidor de bomba de prótons; AMO: amoxicilina; MET: metronidazol

Fonte: Malfertheiner *et al.*<sup>30</sup>, 2016.

## 5.7. Tratamentos adjuvantes (alternativos)

### 5.7.1. Probióticos

Nos últimos anos, os probióticos vêm sendo cada vez mais estudados para tratamento de infecções gastrointestinais como alternativa ou complemento aos antibióticos. A monoterapia com probióticos não erradica o HP, porém melhora a flora gastrointestinal e reduz os agentes infecciosos, contribuindo, portanto, para melhor tolerabilidade do tratamento e, como consequência, maior sucesso terapêutico<sup>6,16,65</sup>. Algumas cepas bacterianas, como *Lactobacillus* GG, podem reduzir os efeitos

colaterais decorrentes do uso dos esquemas terapêuticos, particularmente a diarreia associada a antibióticos em crianças <sup>65</sup>.

Estudo realizado na Turquia mostrou que a adição de simbiótico à terapia tripla é eficaz para erradicar a infecção por HP em crianças e útil para reduzir ou eliminar sintomas dispépticos como dor abdominal, diarreia e vômitos <sup>66,67</sup>.

Não existem indicações precisas de quais probióticos seriam mais eficazes. As cepas mais estudadas e que têm se mostrado benéficas na erradicação do HP são *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces* <sup>59</sup>. Meta-análise realizada em pacientes pediátricos infectados por HP na Ásia mostra que a associação de *Bifidobacterium mesentericus*, *Clostridium butiricum* e *Saccharomyces faecalis* à terapia tripla de 14 dias conferiu melhora nas taxas de erradicação e redução nos efeitos colaterais associados aos antibióticos e recomenda o uso de probióticos associado ao esquema terapêutico de 14 dias <sup>68,69</sup>.

#### 5.7.2. Vacinas

O desenvolvimento bem sucedido de vacinas é um processo complexo e depende de muitos fatores, incluindo escolha de antígenos, epítomos, adjuvantes, sistemas de entrega e a rota de administração <sup>70</sup>. A falta de adjuvantes seguros e eficazes para fortalecer a imunogenicidade da mucosa é responsável pela escassez de vacinas contra infecções gastrointestinais <sup>1,29</sup>.

Estudo em larga escala foi realizado em ratos, com o objetivo de demonstrar que a imunização oral pode ser usada para gerar resposta imune do hospedeiro ao HP. A vacina conferiu 65% de eficácia após 3 anos, entretanto, ainda requer testes em idades mais precoces, definição dos efeitos quando aplicada terapêuticamente em hospedeiros infectados, determinação da longevidade da proteção e da eficácia em populações expostas a diferentes riscos de reinfecção <sup>1</sup>.

Existem expectativas quanto ao potencial de prevenção primária da infecção pelo HP em crianças através de vacinas. A otimização da estratégia da vacina é, no entanto, necessária para garantir uma proteção duradoura. Além disso, alguns estudos demonstram diferenças de eficácia em regiões geográficas distintas, o que dificulta a indicação na prática clínica <sup>2</sup>.



O primeiro estudo pediátrico de vacinas randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, em fase 3 foi realizado na China de 2004 a 2005. Todos os participantes (n = 4464, entre 6 e 15 anos, 61% do sexo masculino) não apresentavam infecção por HP prévia ou atual (sorologia negativa e TRUMC negativo). Eles foram randomizados e 99% dos participantes completaram as três doses do cronograma de vacinação. Após 1 ano, 64 novas infecções por HP ocorreram, 14 delas no grupo que recebeu vacina e 50 restantes no grupo placebo (0,7 contra 2,4 infecções por 100 pacientes, respectivamente). A eficácia da vacina foi de 71,8% após um ano e diminuiu para 55,8% após 3 anos de acompanhamento. Não houve diferença entre os eventos adversos relatados entre os dois grupos. A incidência muito baixa de infecção entre participantes contrasta com a prevalência de 20% de infecção HP em crianças rastreadas <sup>71</sup>. Este estudo conclui que a vacina oral parece ser eficaz e segura, além de conferir proteção sustentada contra infecção por HP até 3 anos após aplicação da mesma, embora uma dose de reforço possa ser necessária para manter o efeito protetor. A vacina ainda requer avaliação em idades mais precoces <sup>71</sup>.

### 5.8. Erradicação

Existem diversos fatores relacionados à falha na erradicação da infecção pelo HP (tabela 13). Os principais fatores que influenciam a erradicação da bactéria são a adesão ao tratamento escolhido e a taxa de resistência bacteriana ao esquema terapêutico proposto <sup>72</sup>. Atualmente um esquema terapêutico é considerado eficaz quando apresenta taxa de erradicação igual ou maior que 90% <sup>2,32</sup>.

Os regimes de erradicação tendem a apresentar menor taxa de eficácia nos países em desenvolvimento, devido principalmente a fatores socioeconômicos e baixas condições sanitárias, além da presença de outros familiares infectados com HP e que não são tratados, favorecendo a reinfecção <sup>73</sup>.

Outros fatores diretamente ligados à taxa de sucesso da erradicação do HP são tempo de tratamento maior, complexidade do esquema terapêutico, taxas altas de resistência antimicrobiana, efeitos colaterais do uso dos antibióticos, regimes terapêuticos ineficazes e prescrição de tratamentos sem diagnóstico correto.

Estudos randomizados e controlados em diferentes países, com amostras maiores e testes para avaliar a resistência aos antibióticos, são cruciais para permitir a avaliação dos esquemas terapêuticos disponíveis <sup>4</sup>.

A taxa de erradicação para qualquer esquema terapêutico escolhido pode ser prevista se as taxas de cura e a prevalência da resistência são conhecidas. O sucesso da erradicação depende se o paciente tem uma infecção resistente, que está relacionada com padrões de resistência local e ao uso de antibióticos. As taxas de erradicação de determinada população não são transferíveis para outras regiões geográficas, já que diferentes áreas apresentam diferentes padrões de resistência <sup>30</sup>.

**Tabela 7:** Fatores relacionados à falha na erradicação da infecção pelo HP

---

#### **Fatores do hospedeiro**

- Má adesão do paciente
- Efeitos colaterais dos antimicrobianos
- Complexidade e duração do regime terapêutico
- Regimes terapêuticos ineficazes
- Prescrição de tratamentos sem diagnóstico correto
- Familiares não diagnosticados e não tratados
- Hipersecreção ácida gástrica
- Polimorfismo genético do citocromo P450

#### **Fatores bacterianos**

- Resistência antimicrobiana primária
- Tipo de cepa bacteriana
- Estado cag A, vac A ou dup A
- Forma cocoide bacteriana

### 5.9. Controle de cura

Após tratamento da infecção pelo HP, é recomendado o controle de cura, que deve ser feito pelo menos quatro semanas após o término da terapia <sup>2,30</sup>.

Ele pode ser realizado através de testes não invasivos, como o teste respiratório da ureia marcada (TRUMC) ou teste do antígeno fecal (TAF) <sup>2,18,30</sup>.

Testes sorológicos (soro ou na urina) não são recomendados para a avaliação da eficácia do tratamento, já que anticorpos podem estar presentes após a erradicação do HP por vários meses<sup>18</sup>.

### 5.10. Recorrência e Reinfecção

Recorrência ocorre geralmente dentro dos primeiros meses após o tratamento e significa reativação da infecção em que não se obteve erradicação da bactéria. Reinfecção, por sua vez, é definida por resultado positivo dos testes de controle de cura, seis meses ou mais após sucesso terapêutico documentado<sup>74</sup>.

Após tratamento do HP é possível a reinfecção e este fenômeno parece ser mais frequente em países em desenvolvimento, já que más condições sanitárias são um determinante importante. As crianças são reinfectadas com mais frequência que os adultos e o contato próximo com crianças pequenas, especialmente irmãos menores de 5 anos, é fator de risco importante<sup>75</sup>.

Existem poucos os trabalhos na literatura que estudam as taxas de reinfecção pelo HP em seguimento prolongado, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Estudo brasileiro de Fernandes e col. mostra que a reinfecção pelo HP em pacientes com úlcera péptica pode ocorrer a longo prazo, mesmo que a infecção tenha sido erradicada com sucesso e os pacientes tenham permanecido sem infecção durante os primeiros anos de acompanhamento. A taxa de reinfecção encontrada foi de 10,4%, sendo que dois terços destes pacientes desenvolveram novas úlceras<sup>76</sup>. Já Vanderpas e col. relatam taxa de reinfecção após erradicação no período de 5 anos de 48,6%<sup>77</sup>.

## 6. CONCLUSÕES

O HP acomete cerca de 50% da população mundial. Sua prevalência e incidência apresentam alta variabilidade, segundo a região geográfica, etnia, raça, idade e fatores socioeconômicos, sendo maior nos países em desenvolvimento. Pode-se observar ainda variações dentro de um mesmo país, entre população urbana e rural e entre níveis socioeconômicos distintos. No entanto, tem-se observado tendência decrescente atual na prevalência do HP em muitas partes do mundo.

Nos países em desenvolvimento, a infecção pelo HP é uma questão de saúde pública e a alta prevalência da infecção requer desenvolvimento de intervenções nas condições sanitárias. Conversar com os pais sobre condições de higiene, checar fontes de água segura e limpa, orientar quanto à higienização correta dos alimentos e manter acompanhamento médico se sintomas gastrointestinais são medidas cruciais para prevenção da infecção pelo HP na infância <sup>6</sup>.

A bactéria é classificada pela Organização Mundial da Saúde como carcinógeno tipo 1. Diferentes cepas de HP estão associadas a fatores de virulência distintos que, interagindo com fatores ambientais e do hospedeiro, levam a expressões fenotípicas variadas da doença. Portanto, melhor conhecimento da bactéria e seus fatores de virulência, associado a programas de prevenção, favorece erradicação mais eficaz e redução a incidência da infecção pelo HP e doenças gastroduodenais relacionadas, especialmente em regiões endêmicas de alto risco <sup>7</sup>.

A maior parte da população infectada pelo HP permanece assintomática e não necessita de tratamento. Apenas uma minoria dos indivíduos infectados apresenta sintomas, sendo a úlcera gastroduodenal a afecção mais encontrada. Entretanto, a associação entre o HP e outras situações como dispepsia não ulcerosa, gastrite, dor abdominal crônica, DRGE, retardo no crescimento, ADF e a PTI são frequentemente relatadas<sup>12</sup>.

Como primeira meta de investigação clínica de sintomas gastrointestinais recomenda-se a determinação da causa dos sintomas e não apenas a presença da bactéria. As indicações para investigar a presença de HP na faixa etária pediátrica são ainda controversas e cada caso deve ser avaliado individualmente. Os métodos para diagnóstico da presença da bactéria incluem os testes invasivos (TRU, histologia,

cultura e testes moleculares) e não invasivos (TRUMC, TAF e testes sorológicos), cada um com suas indicações e sensibilidade e especificidade particulares. Para controle de cura, o TRUMC ou TAF são os mais empregados, com alta confiabilidade para este fim.

A meta recomendada pelos consensos atuais para tratamento da infecção pelo HP é obter uma taxa de erradicação de pelo menos 90%, evitando futuras investigações e uso de antibióticos excessivos e desnecessários.

Vários esquemas terapêuticos têm sido propostos para o tratamento da infecção pelo HP, sendo inicialmente indicados os esquemas de primeira linha clássicos, como IBP + amoxicilina + claritromicina. O período de tratamento recomendado para uso dos antimicrobianos foi modificado e atualmente é de 14 dias, decorrente principalmente das taxas elevadas de resistência antibiótica, em especial à claritromicina e ao metronidazol. Atualmente recomenda-se determinar a sensibilidade antimicrobiana ao esquema terapêutico proposto. Nesse contexto, ressalta-se a importância da adesão ao tratamento pelo paciente para o sucesso da erradicação.

Em caso de falha do tratamento instituído, recomenda-se avaliar individualmente as terapias de resgate, considerando a suscetibilidade antibiótica do HP, a idade da criança e as opções antimicrobianas disponíveis.

A aquisição de HP no início da vida pode desempenhar maior importância na formação da composição do microbioma gástrico do que quando se adquire a bactéria mais tardiamente. Os estudos têm mostrado que, quando o HP está presente, ele tende a dominar a microbiota. O uso de probióticos tem sido muito estudado nos últimos anos e objetiva elevar as taxas de erradicação da bactéria, ao diminuir os efeitos colaterais e aumentar a adesão do paciente ao tratamento. Vale ressaltar que a monoterapia com probióticos não é eficaz para erradicar a infecção pelo HP.

Diversos estudos com o uso de vacina anti-HP têm sido realizados, no entanto, ainda é uma opção terapêutica complexa e que depende de muitos fatores para se estabelecer na prática clínica. No entanto, a vacina tem-se mostrado uma estratégia promissora.

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A infecção pelo HP na faixa etária pediátrica continua sendo desafiadora.

A eficácia dos esquemas terapêuticos tem sido comprometida devido ao rápido aparecimento de cepas bacterianas resistentes aos antibióticos, em especial ao metronidazol e claritromicina, além da baixa adesão do doente à terapia. Estes fatores, entre outros, reduziram a eficácia do tratamento para níveis inaceitáveis ( $\leq 80\%$ ) em muitas regiões. Por conseguinte, novas estratégias têm sido recentemente validadas, como o aumento da dose do IBP, da duração dos esquemas para 14 dias, uso de regimes quádruplos e escolha de antibióticos alternativos, como quinolonas e furazolidona.

A elevação da taxa de resistência à claritromicina, efeito observado mundialmente, leva à necessidade de repensar sua eficácia na infecção pelo HP. Recomenda-se a realização de cultura e teste de suscetibilidade para orientar a escolha do melhor regime terapêutico, o que em nossa prática clínica é inviável e não disponível. Além disso, há escassez de trabalhos em nosso meio voltados a essa problemática, dificultando o reconhecimento de um perfil de resistência antimicrobiana das cepas de HP a nível nacional e a sua terapia. Logo, são necessários novos trabalhos para que se possa guiar o tratamento com precisão e aumentar o índice de sucesso terapêutico, reduzindo, assim, os riscos de complicações de seus hospedeiros e suas respectivas comorbidades.

No Brasil, a problemática da resistência antimicrobiana é também evidenciada. No entanto, os poucos estudos brasileiros mostram que, apesar das taxas de resistência à claritromicina e às quinolonas estarem em elevação, ainda são recomendados em nosso meio os esquemas que utilizam tais antibióticos. Em relação ao metronidazol, há indicação de prescrição em situações, doses e períodos específicos.

O impacto econômico da infecção por HP faz com que o desenvolvimento de uma vacina seja crucial, especialmente em países com elevada prevalência da infecção e diversos estudos têm sido realizados na área. O estudo da microbiota gástrica e sua relação com HP é também área promissora. Estas estratégias

desafiadoras poderão levar a uma diferença decisiva na prevalência e incidência mundiais da bactéria.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Blanchard TG, Czinn SJ. Identification of *Helicobacter pylori* and the evolution of an efficacious childhood vaccine to protect against gastritis and peptic ulcer disease. *Pediatr Res* 2017; 81:170–6.
2. Jones NL, Koletzko S, Goodman K, Bontems P, Cadranel S, Casswall T, et al. Joint ESPGHAN/NASPGHAN Guidelines for the Management of *Helicobacter pylori* in Children and Adolescents (Update 2016). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 64:991–1003.
3. Goodman KJ, Correa P, Mera R, Yopez MC, Cerón C, Campo C, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on growth velocity of school-age andean children. *Epidemiology* 2011; 22:118–26.
4. Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, et al. Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015; 351–362.
5. Hassan S, Šudomová M. The Development of Urease Inhibitors: What Opportunities Exist for Better Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Children? *Children* 2017; 4:2.
6. Yucel O. Prevention of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *World J Gastroenterol* 2014; 20:10348–54.
7. Ortiz-Princz D, Daoud G, Salgado-Sabel A, Cavazza ME. *Helicobacter pylori* infection in children: should it be carefully assessed? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20:1798–813.
8. Ferreira CT, Carvalho E de., Silva LR. Gastroenterologia e hepatologia em pediatria : diagnóstico e tratamento. *MEDSI* 2003; 85–113.
9. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:868–76.
10. Péré-Védrenne C, Flahou B, Loke MF, Ménard A, Vadivelu J. Other



- Helicobacters, gastric and gut microbiota. *Helicobacter* 2017; 22:1–7.
11. Burucoa C, Axon A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2017; 22:1–5.
  12. Queiroz DMM, Harris PR, Sanderson IR, Windle HJ, Walker MM, Rocha AMC, et al. Iron Status and *Helicobacter pylori* Infection in Symptomatic Children: An International Multi-Centered Study. *PLoS One* 2013; 8:1–6.
  13. Rocha GA, Rocha AMC, Silva LD, Santos A, Bocewicz ACD, Queiroz RDM, et al. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. *Trop Med Int Heal* 2003; 8:987–91.
  14. Muhsen K, Goren S, Cohen D. *Helicobacter pylori* infection in early childhood and growth at school age. *Helicobacter* 2015; 20:410-17.
  15. Kodaira MS, Maria A, Escobar DU, Grisi S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. *Rev Saúde Pública*. 2002; 36:356–69.
  16. Sustmann A, Okuda M, Koletzko S. *Helicobacter pylori* in children. *Helicobacter* 2016; 21:49–54.
  17. Klein PD, Opekun AR, Smith EO, Klein PD, Graham DY, et al. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet* 1991; 337:1503–6.
  18. Iwańczak B, Buchner A, Iwańczak F. Clinical differences of *Helicobacter pylori* infection in children. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26:1131–6.
  19. Delahay RM, Rugge M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter* 2012; 17:9–15.
  20. Osaki T, Mabe K, Hanawa T, Kamiya S. Urease-positive bacteria in the stomach induce a false-positive reaction in a urea breath test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Med Microbiol* 2008; 57:814–9.
  21. Shibata T, Imoto I, Taguchi Y, Takaji S, Ikemura N, Nakao K, et al. High acid secretion may protect the gastric mucosa from injury caused by ammonia produced by *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer patients. *J Gastroenterol*

- Hepatol 1996; 11:674–80.
22. Rabenhorst SHB, Lima VP. Genes Associados à Virulência de *Helicobacter Pylori*. Rev Bras Cancerol 2009; 55:389–96.
  23. Bessède E, Arantes V, Mégraud F, Coelho LG. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. Helicobacter 2017; 22:3–8.
  24. Razavi A, Bagheri N, Azadegan-Dehkordi F, Shirzad M, Rahimian G, Rafieian-Kopaei M, et al. Comparative Immune Response in Children and Adults with *H. pylori* Infection. J Immunol Res 2015; 1–6
  25. McCranie KD, Faulkner M, French D, Daddis GA, Gow J, Long A. Estudo da resposta imunológica à infecção pelo *Helicobacter pylori*: comparação entre crianças e adultos. J Strateg Stud 2011; 34:281–93.
  26. Seo JH, Lim CW, Park JS, Yeom JS, Lim JY, Jun JS, et al. Correlations between the CagA antigen and serum levels of anti-*Helicobacter pylori* IgG and IgA in children. J Korean Med Sci 2016; 31:417–22.
  27. Rocha GA, Oliveira AMR, Queiroz DMM, Carvalho AST, Nogueira AMMF. Immunoblot analysis of humoral immune response to *Helicobacter pylori* in children with and without duodenal ulcer. J Clin Microbiol 2000; 38:1777–81.
  28. Brawner KM, Kumar R, Serrano CA, Ptacek T, Lefkowitz E, Morrow CD, et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with an altered gastric microbiota in children. Mucosal Immunol 2017; 10:1169–77.
  29. Kalach N, Bontems P, Raymond J. *Helicobacter pylori* infection in children. Helicobacter 2017; 22:1–7.
  30. Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Gisbert JP, Kuipers EJ, Axon AT, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence consensus report. Gut 2016; 66:6–30.
  31. Queiroz DMM, Rocha AMC, Crabtree JE. Unintended consequences of *Helicobacter pylori* infection in children in developing countries Iron deficiency , diarrhea , and growth retardation. Landes Bioscience 2013; 4:494–504.
  32. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M do CF, Zaterka S, et

- al. IVth Brazilian Consensus Conference on Helicobacter Pylori Infection. *Arq Gastroenterol* 2018; 2:97-121.
33. Silva RGSC, Machado NC, Carvalho MA, Rodrigues MAM. Helicobacter pylori infection is high in paediatric nonulcer dyspepsia but not associated with specific gastrointestinal symptoms. *Acta pediátrica* 2016; 5:228–31.
  34. Santos IS, Sassi RAM, Minten GC, Tuerlinckx GC, Neiva CJV, de Oliveira SS, et al. Validade de instrumento epidemiológico para rastrear H . pylori entre pacientes dispépticos. *Rev Saúde Pública* 2009; 43:639-46.
  35. Ortiz-Princz D, Villalta B, Urresterazu M et al. Detection of Helicobacter pylori genes in Venezuelan children with recurrent abdominal pain: an infection to monitor closely. *Rev Soc Ven Microbiol* 2013; 33:322-27
  36. Sjomina O, Heluwaert F, Moussata D Leja M. Helicobacter pylori infection and nonmalignant diseases. *Helicobacter* 2017; 22:1–5.
  37. Emiroglu HH, Sokucu S, Suoglu OD Gulluoglu M, Gokce S. Is there a relationship between Helicobacter pylori infection and erosive reflux disease in children? *Acta Paediatrica* 2010; 99:121–5.
  38. Bontems P, Kalach N, Vanderpas J, Iwanczak B, Casswall T, Koletzko S, et al. Helicobacter pylori infection in european children with gastro-duodenal ulcers and erosions. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:1324–9.
  39. Biernat MM, Goscinak G, Iwanczak B. Prevalence of Helicobacter pylori cagA, vacA, iceA, babA2 genotypes in Polish children and adolescents with gastroduodenal disease. *Postepy Hig Med Dosw* 2014; 68:1015–21.
  40. Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Delchier J-C, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori*, gastric cancer and other gastrointestinal malignancies. *Helicobacter* 2017; 22:12413.
  41. de Korwin JD, Ianiro G, Gibiino G, Gasbarrini A. Helicobacter pylori infection and extragastric diseases in 2017. *Helicobacter* 2017; 22:1–8.
  42. Association between Parkinson’s Disease and H.Pylori. 2016;12:147–50.
  43. Schulz C, Schütte K, Reisener N, Voss J, Malfertheiner P. Prevalence of

- Helicobacter pylori Infection in Patients with Minimal Hepatic Encephalopathy. *J Gastrointestin Liver Dis* 2016; 25:191–5.
44. Minalyan A, Benhammou JN, Artashesyan A, Lewis MS, Pisegna JR. Autoimmune atrophic gastritis: Current perspectives. *Clin Exp Gastroenterol* 2017; 10:19–27.
  45. Ozturk N, Kurt N, Ozgeris FB, Kilic Baygutalp N, Tosun MS, Bakan N, et al. Serum Zinc, Copper, Magnesium and Selenium Levels in Children with Helicobacter Pylori Infection. *Eurasian J Med* 2015; 47:126–9.
  46. Sato R, Murakami K, Okimoto T, Watanabe K, Kodama M, Fujioka T. Development of corpus atrophic gastritis may be associated with Helicobacter pylori-related idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Gastroenterol* 2011; 46:991–7.
  47. Brito HSH, Braga JAP, Loggetto SR, MacHado RS, Granato CFH, Kawakami E. Helicobacter pylori infection & immune thrombocytopenic purpura in children and adolescents: A randomized controlled trial. *Platelets* 2015; 26:336–41.
  48. Janjetic MA, Mantero P, Cueto Rua E, Balcarce N, Zerbetto De Palma G, Catalano M, et al. Dietary and anthropometric indicators of nutritional status in relation to Helicobacter pylori infection in a paediatric population. *Br J Nutr* 2015; 113:1113–9.
  49. Calvet X. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44:507–18.
  50. Ran YH. Updates on the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection in Children: What Are the Differences between Adults and Children? *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2016; 19:96–103.
  51. Seo JH, Park JS, Yeom JS, Lim JY, Park CH, Woo HO, et al. Correlation between positive rate and number of biopsy samples on urease test in childhood Helicobacter pylori Infection. *J Korean Med Sci* 2014; 29:106–9.
  52. Kalach N, Gosset P, Dehecq E, Decoster A, Spyckerelle C, Papadopolos S, et al. Usefulness of gastric biopsy-based real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of helicobacter pylori infection in children. *J Pediatr Gastroenterol*

- Nutr 2015; 61:307–12.
53. El-Shabrawi M, El-Aziz NA, Hassanin F, Eskander A, Abou-Zekri M, Mansour H, et al. Stool antigen detection versus <sup>13</sup>C-urea breath test for non-invasive diagnosis of pediatric *Helicobacter pylori* infection in a limited resource setting. Arch Med Sci 2018; 14:69–73.
  54. Sierra MS, Hastings E V., Goodman KJ. What do we know about benefits of *H. pylori* treatment in childhood? Gut Microbes 2013; 4:549–67.
  55. O’Morain NR, Dore MP, O’Connor AJP, Gisbert JP, O’Morain CA. Treatment of *Helicobacter pylori* infection in 2018. Helicobacter 2018; 23:12519
  56. Magalhães PP, Queiroz DMM, Barbosa DVC, Rocha GA, Mendes EN, Santos A, et al. *Helicobacter pylori* primary resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazil. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46:2021–3.
  57. Ogata SK, Godoy APO, Patricio FRS, Kawakami E. High *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazilian children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2013; 56:645–8.
  58. Ang TL, Fock KM, Ang D, Kwek AB, Teo EK, Dhamodaran S. The changing profile of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Singapore: a 15-year study. Helicobacter 2016; 21:261-65.
  59. Sanches BS, Martins GM, Lima K, Cota B, Moretzsohn LD, Ribeiro LT, et al. Detection of *Helicobacter pylori* resistance to clarithromycin and fluoroquinolones in Brazil: A national survey Observational Study. World Journal Gastroenterol 2016; 22:7587–94.
  60. Machado RS, Silva MR da, Viriato A. Furazolidone, tetracycline and omeprazole: a low-cost alternative for *Helicobacter pylori* eradication in children. J Pediatr Rio Janeiro 2008; 84:160–5.
  61. Hong J, Yang HR. Efficacy of Proton Pump Inhibitor-based Triple Therapy and Bismuth-based Quadruple Therapy for *Helicobacter pylori* Eradication in Korean Children. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2012;15:237.
  62. Veloso AR, Caporossi C. *Helicobacter pylori* recidivado : qual o tratamento ? COORTE - Revista Científica do Hospital Santa Rosa. 2014; (4): 46-52.

63. Ono S, Kato M, Nakagawa S, Mabe K, Sakamoto N. Vonoprazan improves the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapy with a regimen consisting of clarithromycin and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Helicobacter* 2017; 22:1–5.
64. Song ZQ, Zhou LY. Hybrid, sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2016; 22:4766–75.
65. Feng J-R, Wang F, Qiu X, McFarland L V., Chen P-F, Zhou R, et al. Efficacy and safety of probiotic-supplemented triple therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in children: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;
66. Şirvan BN, Usta MK, Kızılkın NU, Urgancı N. Are Synbiotics added to the Standard Therapy to eradicate *Helicobacter pylori* in Children Beneficial? A Randomized Controlled Study. *Euroasian J Hepato-Gastroenterology* 2017; 7:17–22.
67. Lau C, Ward A, Chamberlain R. Probiotics improve the efficacy of standard triple therapy in the eradication of *Helicobacter pylori*: a meta-analysis. *Infect Drug Resist* 2016; 9:275–89.
68. Wen J, Peng P, Chen P, Zeng L, Pan Q, Wei W, et al. Probiotics in 14-day triple therapy for Asian pediatric patients with *Helicobacter pylori* infection: a network meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8:96409–18.
69. Lesbros-Pantoflickova D, Corthésy-Theulaz I, Blum AL. *Helicobacter pylori* and probiotics. *J Nutr* 2007; 137:812–8.
70. Robinson K, Kaneko K, Andersen LP. *Helicobacter*: Inflammation, immunology and vaccines. *Helicobacter*. 2017;22:1–5.
71. Zeng M, Mao XH, Li JX, Tong W De, Wang B, Zhang YJ, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015; 386:1457–64.
72. Kotilea K, Mekhael J, Salame A, Mahler T, Miendje-Deyi VY, Cadranel S, et al.

- Eradication rate of *Helicobacter Pylori* infection is directly influenced by adherence to therapy in children. *Helicobacter* 2017; 22:1–7.
73. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, Miller WH, Alizadeh-Navaei R, Shokri-Shirvani J, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47:868–76.
  74. Ables AZ, Simon I, Merton ER. Update on *Helicobacter pylori* Treatment. *Am Fam Physician* 2007; 351–8.
  75. Halitim F, Vincent P, Michaud L, Kalach N, Guimber D, Boman F, et al. High rate of *Helicobacter pylori* reinfection in children and adolescents. *Helicobacter* 2006; 11:168–72.
  76. Fernandes YCF, da Bonatto GR, Bonatto MW. Taxa de reinfecção por *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera péptica cinco anos após erradicação. *Arq Gastroenterol* 2016; 53:152–5.
  77. Vanderpas J, Bontems P, Deyi VYM, Cadranel S. Follow-up of *Helicobacter pylori* infection in children over two decades (1988-2007): Persistence, relapse and acquisition rates. *Epidemiol Infect* 2014; 142:767–75.