

UNIVERSIDADE FEDERAL DO TRIÂNGULO MINEIRO

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori* E DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA

FERNANDA MACHADO FONSECA

**Uberaba - MG
2009**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Fernanda Machado Fonseca

ASSOCIAÇÃO ENTRE INFECÇÃO POR *Helicobacter pylori* E DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA

Tese apresentada ao curso de Pós-graduação em Patologia – Área de concentração Patologia Clínica, da Universidade Federal do Triângulo Mineiro como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Adriana Gonçalves de Oliveira

Julho, 2009

Dedicatória

Dedico este trabalho...

... aos meus pais, Darlene e Hernane, que são essenciais em minha vida, obrigada pelo apoio incondicional, confiança e incentivo. Com todo carinho.

... aos meus irmãos, Luiz Henrique e Marcela, pela amizade e apesar da distância sempre estarem ao meu lado.

.... ao Kennio pelo incentivo e paciência durante os momentos difíceis de realização deste trabalho...

Agradecimientos

- ❖ Primeiramente agradeço a Deus, por ter me dado força e saúde para concluir mais esta etapa em minha vida ...
- ❖ À professora Adriana pela orientação e ensinamentos em Microbiologia. Agradeço a confiança depositada em mim e a forma com a qual me recebeu em seu laboratório.
- ❖ Dra. Iracema Saldanha Junqueira, Dr. Daurin Narciso Nascimento, Dra. Jussara Gonçalves e Dra. Rosemeiry Simões pela imensa colaboração, através da realização dos exames de endoscopia e convívio no dia-a-dia.
- ❖ Dra. Renata Margarida Etchebehere pela participação ativa através da realização do exame histológico das biópsias.
- ❖ Dr. Eduardo Crema por permitir e incentivar que os seus pacientes participassem deste estudo.
- ❖ Às enfermeiras do Serviço de Endoscopia do Ambulatório Maria da Glória pela contribuição durante as coletas.
- ❖ Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar deste trabalho e sem os quais, a realização do mesmo não seria possível.
- ❖ Às colegas de laboratório Natália Conceição e Maxelle Teixeira pela amizade e exemplo de trabalho em equipe.
- ❖ Ao Paulo Roberto da Silva, que me apresentou à Prof^a. Adriana e sempre me ajudou desde os tempos de estágio no Hospital Santa Helena.
- ❖ À Solange e Ariele que colaboraram com parte deste trabalho e à Sônia e Dona Miguela, por tornarem mais descontraídos os momentos dentro do laboratório.
- ❖ Ao Prof. Dr. Luis Carlos dos Reis, que inicialmente me aceitou em seu laboratório de fisiologia permitindo um contato inicial com a pesquisa.

Apoio Financeiro

O presente trabalho foi desenvolvido com os recursos financeiros do Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento (CNPQ), e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

SUMÁRIO

<i>Dedicatória</i>	<i>iii</i>
<i>Agradecimentos</i>	<i>v</i>
<i>Apoio Financeiro</i>	<i>vii</i>
<i>Lista de abreviaturas e siglas</i>	<i>ix</i>
<i>Lista de Tabelas</i>	<i>x</i>
<i>Lista de Pranchas</i>	<i>xi</i>
1. INTRODUÇÃO	01
2. JUSTIFICATIVA	10
3. OBJETIVOS	12
4. METODOLOGIA	14
4.1 <i>Pacientes e amostras biológicas</i>	<i>14</i>
4.2 <i>Sorologia para T. cruzi</i>	<i>15</i>
4.3 <i>Colheita de fragmentos de mucosa gástrica</i>	<i>15</i>
4.4 <i>Estudo histopatológico</i>	<i>15</i>
4.5 <i>Teste da urease pré-formada</i>	<i>17</i>
4.6 <i>Teste respiratório com uréia marcada com ¹³C</i>	<i>17</i>
4.7 <i>Crêterios de positividade e negatividade para o H. pylori</i>	<i>18</i>
4.8 <i>Análise estatística</i>	<i>18</i>
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSSÃO	30
7. CONCLUSÕES	37
8. RESUMO	39
9. ABSTRACT	42
10. REFERÊNCIAS	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CagA: ***citotoxin*** antigen associated

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

DP: Desvio Padrão

ELISA: *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay*

et al.: E colaboradores

H. pylori: *Helicobacter pylori*

Hp: *Helicobacter pylori*

IL: Interleucina

LPB: Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia

LPS: Lipopolissacarídeos

MG: Minas Gerais

mg: Miligrama

mL: Mililitro

pH: Potencial de hidrogênio iônico

SNP: Polimorfismo de base única

SPC: Serviço de Patologia clínica

SPSS: *Statistical Package for the Social Sciences*

T. cruzi: *Trypanosoma cruzi*

Th: células T helper

TNF: Fator de necrose tumoral

UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais

UFTM: Universidade Federal do Triângulo Mineiro

Vac A: vacuolating ***citotoxin*** gene

WS: Wartin Starry

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** Presença de infecção pelo *H. pylori* em pacientes não chagásicos e chagásicos **18**
- Tabela 2** Prevalência da infecção por *H. pylori* em pacientes chagásicos e não chagásicos por diferentes métodos de diagnóstico **19**
- Tabela 3** Prevalência da infecção por *H. pylori*, pela histologia, em pacientes chagásicos segundo as formas clínicas da doença **20**
- Tabela 4** Prevalência de úlcera péptica em indivíduos *H. pylori* positivos chagásicos e não chagásicos **21**
- Tabela 5** Presença de gastrite atrófica e metaplasia intestinal em indivíduos na região do antro e corpo gástrico de pacientes *H. pylori* positivos chagásicos e não chagásicos **22**
- Tabela 6** Localização da gastrite crônica em pacientes *H. pylori* positivos chagásicos e não chagásicos **23**
- Tabela 7** Intensidade da gastrite crônica no antro e corpo gástrico de pacientes *H. pylori* positivos chagásicos e não chagásicos **24**
- Tabela 8** Atividade da gastrite crônica no antro e corpo gástrico de pacientes *H. pylori* positivos chagásicos e não chagásicos **26**

LISTA DE PRANCHAS

Prancha 1	Mucosa gástrica normal tipo fúndica de paciente chagásico	45
Prancha 2	Mucosa gástrica tipo transição antro-fúndica de paciente chagásico com gastrite crônica moderada, sem evidência de atividade	45
Prancha 3	Mucosa gástrica tipo antral de paciente chagásico com gastrite crônica intensa em atividade	46
Prancha 4	Coloração pelo método Wartin Starry evidenciando numerosas bactérias compatíveis com <i>H. pylori</i> em paciente chagásico	46
Prancha 5	Mucosa gástrica normal tipo antral de paciente não chagásico	47
Prancha 6	Mucosa gástrica tipo antral de paciente não chagásico com gastrite crônica moderada sem evidência de atividade	47
Prancha 7	Mucosa gástrica tipo antral de paciente não chagásico com gastrite crônica moderada em atividade	48
Prancha 8	Coloração pelo método Wartin Starry evidenciando numerosas bactérias compatíveis com <i>H. pylori</i> em paciente não chagásico	48

1.INTRODUÇÃO

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

O *Helicobacter pylori* é a espécie-tipo do gênero *Helicobacter*, criado em 1989, e se caracteriza por ser uma bactéria Gram-negativa, espiralada, móvel devido à presença de flagelos polares, microaerófila e nutricionalmente exigente requerendo meios de cultivo ricos em nutrientes.

Essa bactéria foi isolada pela primeira vez por Warren e Marshall, em 1982, da mucosa gástrica de pacientes com gastrite. Estudos subsequentes confirmaram a hipótese inicial de que a bactéria estaria associada à gastrite crônica em adultos (BLASER, 1995) e crianças (DRUMM *et al.*, 1987) e à úlcera duodenal em adultos (GRAHAM, 1989; MÉGRAUD *et al.*, 1992; BLASER, 1995; BLECKER, 1996) e crianças (BLECKER, 1997; QUEIROZ *et al.*, 2000). O papel da infecção pelo microrganismo na patogênese do carcinoma gástrico foi admitido pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 1994).

A infecção pelo *H. pylori* é muito freqüente, acometendo cerca de 50-60% da população mundial, o que o torna um dos patógenos mais comuns em seres humanos. Nos países em desenvolvimento 80 a 90% da população encontra-se infectada (BLASER, 1993; BLASER E PARSONNET, 1994). No Brasil, a prevalência nos estados do sul e sudeste é de aproximadamente 60%, atingindo 90% no norte de Minas (OLIVEIRA *et al.*, 1999). No entanto, a maioria dos indivíduos infectados permanece assintomática e, em apenas cerca de 15-20% dos casos, a infecção pode resultar em doenças graves.

Não obstante muitos aspectos da epidemiologia da infecção gástrica pelo *H. pylori* ainda não tenham sido esclarecidos, há evidências de que a aquisição ocorre preferencialmente na infância, na idade pré-escolar, provavelmente pela via oral-oral ou fecal-oral, persistindo, em geral, por toda a vida (LEE, 1994; CAVE, 1996, ROCHA *et al.*, 2003).

1 Os mecanismos pelos quais a bactéria causa doença ainda não estão
2 completamente esclarecidos. A infecção gástrica pelo *H. pylori* está sempre associada à
3 presença de gastrite, sendo observadas alterações citopáticas como diminuição e perda das
4 microvilosidades, edema intracelular, diminuição do muco e achatamento das células da
5 mucosa. Por outro lado, úlcera péptica e câncer gástrico ocorrem apenas em parte dos
6 indivíduos *H. pylori* positivos. Uma série de estudos tem demonstrado que a gênese destas
7 doenças é multifatorial, dependendo de fatores ligados ao hospedeiro, bactéria e ambiente.

8 No que se refere ao microrganismo, vários fatores de virulência são comuns a todas
9 as amostras e outros são identificados somente em algumas e parecem estar relacionados
10 ao surgimento das doenças associadas à infecção. Motilidade, microaerofilia, atividade
11 ureásica, adesinas e LPS (lipopolissacarídeos), comuns a todas as amostras, são
12 responsáveis pela adaptação e persistência do microrganismo no ambiente gástrico.

13 Dentre os fatores de virulência que não estão presentes em todas as amostras,
14 devem ser ressaltadas a citotoxina vacuolizante (VacA) e a ilha de patogenicidade *cag*,
15 onde estão localizados vários genes de virulência, entre eles o *cagA*. As amostras de *H.*
16 *pylori* que expressam a proteína CagA (codificada pelo gene *cagA*) e a citotoxina
17 vacuolizante são denominadas tipo I e aquelas que não expressam estas proteínas são
18 agrupadas no tipo II (XIANG *et al.*, 1995).

19 Amostras do tipo I induzem maior dano à mucosa gástrica e são mais
20 freqüentemente isoladas de pacientes com úlcera péptica e carcinoma gástrico (GHIARA
21 *et al.*, 1995; YAMAOKA *et al.*, 1996; CRABTREE, 1996; CENSINI *et al.*, 1996;
22 COVACCI *et al.*, 1997; QUEIROZ *et al.*, 1998, SOARES *et al.*, 1998; QUEIROZ *et al.*,
23 2000).

24 Quanto ao papel do hospedeiro na gênese das doenças que complicam a infecção
25 pouco se conhece ainda. Fatores ligados ao hospedeiro, tais como, genética, idade e sexo

1 podem determinar a resposta imune e inflamatória à infecção que por sua vez pode
2 contribuir para definir o desfecho em doença ou não.

3 Dentre os fatores genéticos do hospedeiro, os polimorfismos em regiões
4 promotoras de genes que codificam interleucinas (IL) afetando a transcrição gênica e
5 assim variação na produção das mesmas, são candidatos atraentes como fatores de risco
6 relacionados ao hospedeiro, pois podem influenciar a resposta imune. Os polimorfismos
7 até então descritos, na sua maioria, são de um único nucleotídeo (SNP) ou são
8 microssatélites. Eventualmente, pode ocorrer adição ou deleção de nucleotídeos.

9 A IL-1 β é uma citocina pró-inflamatória com funções múltiplas. No estômago,
10 além de induzir inflamação, atua diretamente na célula parietal inibindo a secreção ácida
11 e, também, tem ação inibitória na secreção de pepsinogênio (BEALES E CALAM, 1998).
12 Na vigência de infecção pelo *H. pylori* há aumento dos níveis de IL-1 β na mucosa
13 gástrica.

14 Assim, indivíduos *H. pylori*-positivos carreadores dos alelos associados com maior
15 produção de IL-1 β teriam uma ampliação das lesões da mucosa, não apenas em
16 decorrência de aumento da inflamação, como também, pela ação anti-secretora da IL-1 β .
17 A alcalinização do corpo gástrico criaria condição favorável para a colonização do *H.*
18 *pylori* nessa região que habitualmente é menos colonizada em decorrência da acidez que
19 controla negativamente a densidade bacteriana. O grau de inflamação do corpo gástrico
20 tenderia, assim, a aumentar levando a atrofia com destruição das células parietais,
21 perpetuando a situação e aumentando o risco de carcinogênese.

22 À semelhança da IL-1 β , o TNF α está aumentado e participa na resposta
23 inflamatória da mucosa gástrica na infecção pelo *H. pylori* e, embora em menor
24 intensidade, também inibe a secreção ácida da célula parietal. Dessa forma, concentrações

1 mais elevadas de TNF- α também poderiam predispor para um desfecho desfavorável da
2 infecção pelo *H. pylori* (GUERRA *et al.*, 2006).

3 A infecção pelo *H. pylori* cursa com reação inflamatória da mucosa gástrica de
4 diferentes graus, caracterizada pela presença de células mono e polimorfonucleadas e
5 produção de anticorpos locais e sistêmicos que, entretanto, não são capazes de conter a
6 infecção, e nesses casos a inflamação pode evoluir para um quadro de gastrite atrófica.

7 Durante a resposta imune específica, são originadas diferentes células T que
8 participam da proteção da mucosa e ajudam a distinguir bactérias patogênicas de
9 comensais. Estas células T helper (Th) imaturas podem se diferenciar em dois subtipos
10 funcionais: Th1 e Th2. A resposta Th2 é a esperada frente a infecção por *H. pylori*, visto
11 que é um microrganismo extracelular, porém, o que acontece é um predomínio de resposta
12 do tipo Th1, o que pode ser atribuído ao aumento da produção antral de interleucina 18
13 (IL-18) em resposta à infecção (SUERBAUM E MICHETTI 2002).

14 Aproximadamente 14% dos pacientes infectados por *H. pylori* não possui infecção
15 antral, porém a infecção pode estar localizada na região do corpo do estômago. Além
16 disso, após a erradicação parcial pelo tratamento, os baixos níveis de bactérias podem não
17 ser detectados pela biópsia endoscópica e levar a superestimação da eficácia do tratamento.
18 Sendo assim, é recomendada a obtenção de biópsias gástricas de várias regiões do antro e
19 corpo para estudo histológico e para a realização de outras técnicas de diagnóstico (cultura
20 ou teste rápido da urease) (LOGAN E WALKER 2001).

21 A detecção do *H. pylori* pela análise histológica pode apresentar algumas falhas
22 como a visualização e identificação da área mais afetada ou coletas feitas em locais
23 inadequados devido à distribuição desigual da bactéria na mucosa gástrica (CAETANO *et*
24 *al.*, 2008). Sendo assim, a sensibilidade do teste aumenta quando são avaliados pelo menos
25 dois fragmentos de áreas distintas, um do antro e outro do corpo. Todavia, resultados falso-

1 negativos podem ocorrer devido a esta distribuição irregular do microrganismo ou ainda na
2 presença do uso de antimicrobianos e de inibidores de bomba de prótons.

3 Os métodos para diagnosticar a infecção por *H. pylori* tem sido tradicionalmente
4 divididos em diretos (invasivos) e indiretos (não invasivos). O primeiro tipo é baseado na
5 detecção direta do microrganismo em fragmentos da mucosa gástrica obtidos por biópsia
6 durante o exame de endoscopia digestiva alta. Os métodos invasivos incluem a cultura e
7 os testes da urease pré-formada, histológicos e de biologia molecular (GISBERT E
8 PAJARES 2004; BITTENCOURT *et al.*, 2006).

9 As técnicas não invasivas utilizadas para diagnóstico da infecção são baseadas no
10 estudo e detecção de certas características da bactéria, como a capacidade de hidrolisar a
11 uréia pelo teste respiratório ou observação da reação do sistema imune do hospedeiro
12 frente à infecção pela quantificação de anticorpos específicos por meio de testes
13 sorológicos. Outro método não invasivo para detecção do *H. pylori* é a pesquisa de
14 antígeno nas fezes, no qual são empregados anticorpos mono ou policlonais para análise
15 realizada por métodos imunoenzimáticos. (LOGAN E WALKER 2001; GISBERT E
16 PAJARES 2004).

17 A doença de Chagas é uma antropozoonose causada pelo protozoário
18 *Trypanosoma cruzi*, descoberto em 1909, por Carlos Chagas. A doença é amplamente
19 distribuída em todo o continente americano, constituindo em um dos mais importantes
20 problemas de saúde pública em vários países da América Latina devido a sua alta
21 prevalência e expressiva morbimortalidade. No Brasil, segundo dados do Ministério da
22 Saúde, estima-se que exista cerca de 5 milhões de indivíduos infectados (FERREIRA *et*
23 *al.*, 2002).

24 A transmissão da doença de Chagas em seres humanos pode ocorrer basicamente
25 pela via vetorial, na maior parte do continente, sendo hoje a via transfusional a alternativa

1 mais freqüente seguida pela via congênita e, excepcionalmente, pela via oral, por
2 transplantes de órgãos e acidental.

3 Após a contaminação, o indivíduo desenvolve a fase aguda da doença com duração
4 média entre 3 a 8 semanas, que se caracteriza pelo alto parasitismo. Nos indivíduos não
5 tratados instala-se a fase crônica, de longa duração, caracterizada por baixa parasitemia e
6 pela presença de reposta imune anti-*T. cruzi* com grande diversidade de manifestações
7 clínicas (PRATA, 1999; PRATA, 2001). Nessa fase crônica da doença, distinguem-se
8 diferentes formas anatomoclínicas, dentre elas, a forma indeterminada, cardíaca, digestiva
9 e mista.

10 A fase crônica geralmente se instala pela forma indeterminada, cuja duração é
11 indefinida, podendo persistir por toda a vida em 40 a 50% dos casos. O indivíduo nesse
12 caso é assintomático e apresenta sorologia e exames parasitológicos para *T. cruzi*
13 positivos, sendo normais o exame clínico, eletrocardiográfico e os exames radiológicos do
14 coração, esôfago e cólon. No entanto, esses indivíduos podem apresentar um grau de
15 desnervação autonômica maior que os indivíduos do mesmo grupo etário não chagásicos.
16 É a forma clínica mais freqüente da doença de Chagas detectada na população das áreas
17 endêmicas e entre doadores de sangue infectados (MACEDO, 1997; FERREIRA *et al.*,
18 2002).

19 As formas crônicas determinadas geralmente evoluem insidiosamente. No Brasil
20 estima-se que a cardiopatia crônica incida em cerca de 25 a 30% dos infectados crônicos e
21 a forma digestiva entre 5 a 10% (FERREIRA *et al.*, 2002).

22 A forma crônica cardíaca é a mais importante da doença de Chagas em seres
23 humanos pela sua alta morbimortalidade. É a forma que mata, que limita a produção no
24 trabalho e que diminui a qualidade de vida dos pacientes. Nas formas mais graves e

1 progressivas da cardiopatia crônica chagásica ocorre a morte prematura do paciente
2 (PRATA, 2001).

3 A forma digestiva é representada por alterações da secreção gástrica, motilidade,
4 absorção e, nos casos mais graves, pelo megaesôfago e o megacólon. Em geral, nesses
5 pacientes observa-se uma hipossecreção clórido-péptica, paralelamente a um estado de
6 gastrite crônica ainda não bem definido. No Brasil, a esofagopatia é encontrada em
7 aproximadamente 7 a 8% dos pacientes de área endêmica e a colopatia em 1 a 7%
8 (REZENDE, 1997; FERREIRA *et al.*, 2002).

9 Uma série de fatores de risco e intercorrências podem mudar o curso da infecção,
10 sejam enfermidades concomitantes (imunossupressoras como a AIDS), sejam fatores mais
11 gerais, como sobrecarga de esforço físico e desnutrição. Além disso, não existe até o
12 presente um marcador bioquímico ou biológico que indique se um indivíduo na forma
13 indeterminada irá ou não evoluir para uma forma clínica determinada (FERREIRA *et al.*,
14 2002).

15 Alguns autores têm demonstrado uma alta prevalência de infecção pelo *H. pylori*
16 em pacientes chagásicos com a forma digestiva (BARBOSA *et al.*, 1993; TRONCON *et*
17 *al.*, 1996) ou com a indeterminada (OLIVEIRA *et al.*, 1997) pela análise histopatológica
18 de fragmentos obtidos do estômago. No entanto, nesses estudos não foi analisada a
19 prevalência da infecção pelo *H. pylori* em grupos controles, com outras formas clínicas da
20 doença de Chagas e nem mesmo na população não-chagásica.

21 No estudo realizado por OLIVEIRA e colaboradores (1997) foi encontrado um
22 grande número de pacientes chagásicos com úlcera (33%), sendo 4 com úlcera gástrica e 3
23 com úlcera duodenal e gástrica. Desses 7 pacientes, 5 não tinham nenhum sintoma
24 dispéptico ou dor. Esses autores estudaram 21 pacientes com doença de Chagas

1 indeterminada, sendo que em 20 foi detectada a presença de *H. pylori* e de gastrite crônica
2 (95,2%).

3 Mais recentemente, NASCIMENTO *et al.*, (2002) estudaram pacientes com as
4 diferentes formas clínicas da doença de Chagas e demonstraram uma maior prevalência da
5 infecção pelo *H. pylori* em chagásicos, detectada apenas por sorologia, quando comparada
6 com indivíduos não chagásicos da área urbana ou rural. Todavia, não foi observada
7 associação entre infecção pelo *H. pylori* e as diferentes formas clínicas da doença de
8 Chagas.

9 Atualmente há um interesse crescente nos estudos que envolvem a co-infecção por
10 *H. pylori* e outros agentes de doenças infecto-parasitárias, visto que determinados agentes
11 podem modular a resposta inflamatória ao *H. pylori*. Nos casos de co-infecção por *H.*
12 *pylori* e parasitas intestinais, por exemplo, o risco de desenvolver carcinoma gástrico é
13 menor que nos indivíduos sem parasitoses intestinais (FOX *et al.*, 2000; DU *et al.*, 2005).

14 Uma série de fatores de risco e intercorrências também podem alterar o curso da
15 infecção pelo *T. cruzi*, sejam enfermidades concomitantes (imunossupressoras como a
16 AIDS), sejam fatores mais gerais, como sobrecarga de esforço físico e desnutrição. Além
17 disso, não existe até o presente um marcador bioquímico ou biológico que indique se um
18 indivíduo na forma indeterminada irá ou não evoluir para uma forma clínica determinada
19 (FERREIRA *et al.*, 2002).

1

2.JUSTIFICATIVA

2

3 Apesar de alguns autores terem demonstrado uma alta prevalência de infecção pelo
4 *H. pylori* e de úlcera péptica em pacientes chagásicos com a forma digestiva ou
5 indeterminada, esses resultados podem ser questionáveis visto que nos estudos não havia
6 grupo controle de pacientes não chagásicos ou de chagásicos com outras formas clínicas
7 da doença de Chagas. Além disso, nos estudos realizados até o presente, apenas um
8 método de diagnóstico foi utilizado para detectar a infecção pelo *H. pylori*.

1

3.OBJETIVO

2

3

4

O presente trabalho teve como objetivo estudar a associação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e a doença de Chagas crônica em seres humanos e as implicações que resultam dessa co-infecção.

5

Os objetivos específicos foram:

6

7

1) Determinar a prevalência da infecção pelo *H. pylori* em pacientes chagásicos por diferentes métodos de diagnóstico.

8

9

2) Verificar se há associação entre a infecção por *H. pylori* e as diferentes formas clínicas da doença de Chagas.

10

11

3) Detectar se a úlcera péptica, gastrite atrófica e metaplasia intestinal são mais frequentes nos indivíduos *H. pylori*-positivos com doença de Chagas.

12

13

4) Comparar a localização, intensidade e atividade da gastrite nos indivíduos *H. pylori*-positivos com e sem doença de Chagas.

4. METODOLOGIA

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (UFTM) e foi desenvolvido no Laboratório de Microbiologia do Departamento de Ciências Biológicas da UFTM em colaboração com o Laboratório de Pesquisa em Bacteriologia (LPB) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

4.1 Pacientes e amostras biológicas

Foram estudados pacientes adultos, submetidos por indicação médica a esofagogastroduodenoscopia diagnóstica no Serviço de Endoscopia Digestiva, do Ambulatório Maria da Glória, da UFTM. Foram incluídos no estudo os pacientes que concordaram em participar da pesquisa e que assinaram o termo de consentimento informado, após explicação sobre os objetivos da pesquisa e possíveis riscos associados aos procedimentos.

Os pacientes que apresentavam fatores de risco impedientes para colheita de fragmentos da mucosa gástrica foram excluídos do estudo. Os critérios de exclusão foram: gravidez; presença de distúrbios de coagulação; complicações como perfuração e/ou hemorragia gástrica; impedimento anatômico ao exame endoscópico; varizes de esôfago ou estômago e doença grave concomitante.

De cada paciente foram colhidos fragmentos da mucosa gástrica por biópsia para estudo histopatológico e sangue para realização de sorologia para *T. cruzi*. Os pacientes fizeram ainda o teste respiratório e responderam a um questionário detalhado para obtenção de dados clínicos e sócio-demográficos.

1 **4.2. Sorologia para *T. cruzi***

2

3 A pesquisa de anticorpos anti-*T. cruzi* foi realizada no Serviço de Patologia Clínica
4 (SPC) do Hospital de Clínicas da UFTM pelas técnicas de hemaglutinação,
5 imunofluorescência e/ou ELISA. O diagnóstico da doença de Chagas foi estabelecido
6 quando pelo menos dois dos testes utilizados foram positivos e após repetição dos mesmos
7 para confirmação.

8

9 **4.3 Colheita de fragmentos de mucosa gástrica**

10

11 Fragmentos de mucosa gástrica foram obtidos durante a
12 esofagogastroduodenoscopia com o paciente em jejum de no mínimo 8 horas, após
13 receber anestesia tópica da orofaringe com cloridrato de lidocaína (Xilocaína spray a
14 10%) e medicação endovenosa adequada para cada paciente. Antecedendo a cada exame,
15 o endoscópio foi lavado vigorosamente com água e sabão e mergulhado em glutaraldeído
16 a 2,0% por 30 minutos.

17 Foram colhidos dois fragmentos da pequena curvatura do antro e dois da grande
18 curvatura do corpo gástrico para estudo histopatológico. Um outro fragmento do antro foi
19 obtido para o teste da urease pré-formada.

20

21 **4.4. Estudo histopatológico**

22

23 Após a coleta por biópsia, os fragmentos gástricos foram colocados em formol
24 tamponado a 4% e enviados ao Serviço de Patologia Cirúrgica do Hospital de Clínicas da
25 UFTM para serem processados. Os fragmentos fixados em formol foram desidratados em

1 álcool e xilol e a seguir incluídos em parafina. Cortes de 4 µm de espessura foram obtidos
2 e corados pela técnica de hematoxilina-eosina para estudo histopatológico e pelo método
3 WS (Wartin Starry) a base de prata para a pesquisa de *Helicobacter* (ROCHA *et*
4 *al.*;1989).

5 Os achados histológicos da mucosa gástrica foram interpretados de acordo com a
6 classificação de Sidney ligeiramente modificada (DIXON *et al.*; 1996), como descrito a
7 seguir:

8 a) Ausência de gastrite - nenhuma alteração do epitélio superficial ou glandular, com
9 ausência de células inflamatórias na lâmina própria (grau 0);

10 b) Intensidade da gastrite com base na presença de mononucleares na lâmina própria
11 e/ou no epitélio superficial ou glandular, graduada em leve (grau I), moderada (grau II) ou
12 intensa (grau III);

13 c) Intensidade da atividade inflamatória com base na presença de polimorfonucleares
14 na lâmina própria e/ou no epitélio superficial ou glandular, graduada em leve (grau I),
15 moderada (grau II) ou intensa (grau III);

16 d) Presença de atrofia gástrica de acordo com a diminuição do número de corpos
17 glandulares, graduada em leve (grau I), moderada (grau II), intensa (grau III);

18 e) Presença de metaplasia intestinal de acordo com a presença de epitélio com
19 características morfológicas e bioquímicas do epitélio intestinal, graduada em completa
20 (grau I) ou incompleta (grau II ou III), de acordo com a presença de enterócitos
21 absorventes.

1 **4.5 Teste da urease pré-formada**

2

3 Para a realização deste teste, um fragmento do antro gástrico foi introduzido
4 imediatamente após a coleta em frasco contendo ágar uréia o qual permaneceu incubado à
5 37°C, por no máximo 24 horas. O resultado positivo foi caracterizado pela mudança da
6 cor do meio de âmbar para rósea.

7

8 **4.6 Teste respiratório com uréia marcada com ¹³C**

9

10 O teste respiratório foi realizado com uréia marcada com ¹³C pela técnica de
11 espectrometria infravermelha (HILDEBRAND E BEGLINGER, 1997; SCHADEWALDT
12 *et al.*; 1997). Após jejum de 6 horas, uma amostra de ar expirado pelo paciente foi colhida
13 em um recipiente apropriado (amostra basal). Em seguida, o paciente ingeriu 200 ml de
14 suco de laranja contendo 75 mg de uréia marcada com ¹³C (Euriso-top, França). Após 30
15 minutos, nova amostra de ar expirado foi colhida (amostra teste).

16 As amostras basal e teste colhidas foram enviadas para o Laboratório de Pesquisa
17 em Bacteriologia (LPB) da UFMG para a realização da leitura. No LPB, a concentração
18 de ¹³C foi determinada empregando-se um detector infravermelho de isótopos (IRIS
19 Analysator, Wagner Analysen Technik, Worspswede, Germany). Um aumento de 5% no
20 teor de ¹³C da amostra teste em relação à amostra basal foi considerado um resultado
21 positivo para *H. pylori*.

1 **4.7 Critérios de positividade e negatividade para o *H. pylori***

2

3 Os pacientes foram considerados *H. pylori*-positivos quando pelo menos dois dos
4 três diferentes testes diagnósticos utilizados no presente estudo (teste respiratório, urease
5 pré-formada e histologia) foram positivos.

6

7 **4.8 Análise estatística**

8

9 Todos os resultados obtidos foram digitados em um banco de dados e analisados
10 utilizando o programa de estatística SPSS (Versão 16,0; SPSS Inc., Chigaco, IL.). Os
11 dados foram analisados pelos testes do Qui-quadrado ou de Fisher, considerando como
12 significativos os valores de $p \leq 0,05$.

5. RESULTADOS

No período do estudo, entre julho de 2007 a abril de 2009, foram 145 pacientes adultos submetidos à endoscopia digestiva alta no Serviço de Endoscopia do Ambulatório Maria da Glória da UFTM. A faixa etária variou de 21 a 84 anos, com média de 53,19 e desvio padrão (DP) de $\pm 15,4$ anos. Noventa e três (64,1%) pacientes pertenciam ao gênero feminino e 52 (35,9%) ao masculino.

Dentre os 145 pacientes estudados, 47 (32,4%) eram chagásicos e 98 (67,6%) não chagásicos (Tabela 1). Dentre os pacientes com doença de Chagas, 30 (20,7%) apresentavam a forma digestiva da doença, 6 (4,1%) a indeterminada, 3 (2,1%) a cardíaca e 8 (5,5%) a mista. A faixa etária dos pacientes chagásicos variou de 41 a 78 anos, média de $63,9 \pm 9,6$ enquanto que a faixa etária dos não chagásicos variou de 21 a 84 anos, média de $48,1 \pm 15,2$. Vinte e quatro (51,1%) dos pacientes chagásicos pertenciam ao gênero feminino e 23 (48,9%) ao masculino.

Tabela 1. Características da população de chagásicos e não chagásicos

Pacientes	Número			Média de idade (anos) \pm DP
	Homens	Mulheres	Total	
Chagásicos	23	24	47	63,9 \pm 9,6 (41-78)
Formas clínicas				
Digestiva	16	14	30	62,5 \pm 10,9 (41-78)
Cardíaca	1	2	3	64,3 \pm 6,0 (58-70)
Mista	4	4	8	66,4 \pm 7,9 (51-76)
Indeterminada	2	4	6	67,5 \pm 4,9 (62-75)
Não Chagásicos	29	69	98	48,1 \pm 15,1 (21-84)

1 A detecção da infecção pelo *H. pylori* foi feita por três diferentes métodos de
 2 diagnóstico (Tabela 2). Pela análise histopatológica dos fragmentos da mucosa gástrica a
 3 infecção pelo *H. pylori* foi detectada em 55 (56,1%) dos 98 pacientes não chagásicos e em
 4 29 (61,7%) dos 47 pacientes chagásicos. Pelo teste rápido da urease a infecção pelo *H.*
 5 *pylori* foi detectada em 24 (51,1%) dos pacientes chagásicos e em 57 (58,1%) dos
 6 pacientes não chagásicos.

7 O teste respiratório para o diagnóstico de infecção por *H. pylori* foi realizado em
 8 110 dos 145 pacientes estudados. O resultado foi positivo em 17 (45,9%) pacientes
 9 chagásicos e em 45 (61,6%) não chagásicos. Para 7 (9,5%) pacientes, sendo 4 chagásicos,
 10 não foi possível estabelecer o diagnóstico visto que o resultado do teste em questão foi
 11 duvidoso.

12 Pela análise estatística não houve diferença significativa ($p > 0,05$) da prevalência da
 13 infecção pelo *H. pylori* entre os grupos de pacientes chagásicos e não chagásicos, por
 14 nenhum dos 3 métodos diagnósticos realizados. Todos os pacientes *H. pylori* positivos pela
 15 histologia também foram positivos pelo teste respiratório e/ou pelo teste da urease pré-
 16 formada. Considerando então o resultado da histologia, a prevalência da infecção pelo *H.*
 17 *pylori* na população estudada ($n=145$) foi de 57,9%.

18 **Tabela 2.** Prevalência da infecção por *H. pylori* em pacientes chagásicos e não chagásicos
 19 por diferentes métodos de diagnóstico

Pacientes	Histologia		Urease		Teste Respiratório	
	Hp +	Hp -	Hp +	Hp -	Hp +	Hp -
Não Chagásicos	55 (56,1%)	43 (43,9%)	57 (58,1%)	41 (41,9%)	45 (61,6%)	25 (34,2%)
Chagásicos	29 (61,7%)	18 (38,3%)	24 (51,1%)	23(48,9%)	17 (45,9%)	16 (43,2%)
Total	84	61	81	64	62	41

1 A prevalência da infecção por *H. pylori* em pacientes chagásicos segundo as formas
 2 clínicas da doença pode ser observada na Tabela 3. Dezenove (63,3%) pacientes dentre os
 3 30 com a forma digestiva foram *H. pylori* positivos, 1 (33,3%) dentre os 3 com a forma
 4 cardíaca, 4 (50%) dentre os 8 com a forma mista e 5 (83,3%) dentre os 6 pacientes com a
 5 forma indeterminada. Não foi observada associação entre infecção por *H. pylori* e as
 6 diferentes formas clínicas da doença de Chagas ($p>0,05$).

7

8

9 **Tabela 3.** Prevalência da infecção por *H. pylori*, pela histologia, em pacientes chagásicos segundo
 10 as formas clínicas da doença

Presença de <i>H. pylori</i>	Formas clínicas da doença de Chagas				Total
	Digestiva	Cardíaca	Mista	Indeterminada	
Sim	19 (63,3%)	1 (33,3%)	4 (50%)	5 (83,3%)	29
Não	11 (36,7%)	2 (66,7%)	4 (50%)	1 (16,7%)	18
Total	30 (100%)	3 (100%)	8 (100%)	6 (100%)	47

11

12

13 O diagnóstico de úlcera péptica foi feito com base nos achados endoscópicos e/ou
 14 histológico (Tabela 4). Dentre os pacientes *H. pylori* positivos ($n=84$), 9 (10,7%) tinham
 15 úlcera péptica, sendo 4 destes (13,8%) chagásicos e 5 (9,1%) não chagásicos ($p>0,05$).
 16 Com relação ao tipo de úlcera, os 4 pacientes chagásicos tinham úlcera gástrica, sendo que
 17 3 deles tinham a forma digestiva da doença e 1 a forma indeterminada. Dos cinco
 18 indivíduos não chagásicos, 4 tinham úlcera gástrica e 1 úlcera duodenal.

1 **Tabela 4.** Prevalência de úlcera péptica em indivíduos *H. pylori* positivos chagásicos e não
 2 chagásicos

Tipo de úlcera	Pacientes <i>H. pylori</i> positivos		Total
	Não Chagásicos (n=55)	Chagásicos (n=29)	
Gástrica	4 (7,3%)	4 (13,7%)	8
Duodenal	1 (1,8%)	0	1
Total	5 (9,1%)	4 (13,8%)	9 (10,7%)

3

4

5

6 A presença de gastrite atrófica e metaplasia intestinal nas regiões do antro e corpo
 7 gástrico foi avaliada no grupo de indivíduos *H. pylori* positivos (Tabela 5). Foi detectada
 8 gastrite atrófica antral em 3 (10,3%) pacientes chagásicos e em 5 (9,1%) não chagásicos. A
 9 metaplasia intestinal foi observada em 3 (10,3%) pacientes chagásicos e em 1 (1,8%) não
 10 chagásico. Com relação à região do corpo, 4 (13,8%) chagásicos e 2 (3,6%) não
 11 chagásicos apresentaram gastrite atrófica. A metaplasia intestinal foi detectada em 3
 12 (10,3%) chagásicos e em 1 (1,8%) não chagásico .

¹ **Tabela 5.** Presença de gastrite atrófica e metaplasia intestinal em indivíduos na região do antro e corpo gástrico de pacientes *H. pylori* positivos chagásicos e não chagásicos
²

Alteração histológica	Pacientes chagásicos (n= 29)		Pacientes não chagásicos (n= 55)	
	Antro	Corpo	Antro	Corpo
Gastrite Atrófica*				
<i>Sim</i>	3 (10,3%)	4 (13,8%)	5 (9,1%)	2 (3,6%)
<i>Não</i>	26 (89,6%)	25 (86,2%)	50 (90,9%)	53 (96,3%)
Total	29	29	55	55
Metaplasia Intestinal*				
<i>Sim</i>	3 (10,3%)	3 (10,3%)	1 (1,8%)	1 (1,8%)
<i>Não</i>	26 (89,7%)	26 (89,7%)	54 (98,2%)	54 (98,2%)
Total	29	29	55	55

**p value* >0,05

1 A localização da gastrite foi determinada de acordo com a região do estômago
 2 predominantemente atingida segundo dados histopatológicos (Tabela 6). Oito (27,5%)
 3 pacientes chagásicos apresentaram gastrite predominante na região antral, 4 (13,8%) no
 4 corpo, 17 (58,6%) apresentaram o mesmo grau de gastrite no antro e no corpo. Dentre os
 5 não chagásicos, 15 (27,3%) apresentaram gastrite antral predominante, 5 (9,1%) no corpo e
 6 35 (63,3%) apresentaram gastrite no antro e corpo com a mesma intensidade .

7

8 **Tabela 6.** Localização da gastrite crônica em pacientes *H. pylori* positivos chagásicos e não
 9 chagásicos

Pacientes	Localização da gastrite			Total
	Antro	Corpo	Antro e Corpo	
Chagásicos	8 (27,5%)	4 (13,8%)	17 (58,6%)	29
Não Chagásicos	15 (27,3%)	5 (9,1%)	35 (63,6%)	55
Total	13	9	62	84

10

11

12 A intensidade da gastrite no antro e no corpo gástrico foi avaliada no grupo de
 13 indivíduos *H. pylori* positivos chagásicos e não chagásicos (Tabela 7). Entre os 29
 14 pacientes chagásicos *H. pylori* positivos, 6 (20,6%) apresentaram gastrite antral leve, 17
 15 (58,6%) gastrite antral moderada, 4 (13,7%) gastrite antral intensa e 2 (3,9%) não
 16 apresentaram gastrite. Dentre os não chagásicos, 16 (29%) apresentaram gastrite antral
 17 leve, 36 (65,5%) gastrite antral moderada e 3 (5,5%) gastrite antral intensa. Com relação à
 18 intensidade da gastrite na região do corpo, 8 (27,5%) pacientes chagásicos apresentaram
 19 gastrite leve, 12 (41,3%) gastrite moderada, 5 (17,2%) gastrite intensa e 4 (13,7%)
 20 chagásicos não apresentaram gastrite. Dentre os não chagásicos, 17 (30,9%) apresentaram

1 gastrite leve no corpo, 27 (49,1%) gastrite moderada, 3 (5,5%) gastrite intensa e 8 (14,5%)
 2 não apresentaram gastrite na região do corpo.

3

4 **Tabela 7.** Intensidade da gastrite crônica no antro e corpo gástrico de pacientes *H. pylori*
 5 positivos chagásicos e não chagásicos

Intensidade da gastrite	Pacientes <i>H. pylori</i> positivos		Total
	Chagásicos	Não Chagásicos	
Mucosa Antral*			
<i>Ausente</i>	2 (6,9%)	0	2
<i>Leve</i>	6 (20,6%)	16 (29%)	22
<i>Moderada</i>	17 (58,6%)	36 (65,5%)	53
<i>Intensa</i>	4 (13,7%)	3 (5,5%)	7
Total	29	55	84
Mucosa do Corpo*			
<i>Ausente</i>	4 (13,7%)	8 (14,5%)	12
<i>Leve</i>	8 (27,5%)	17 (30,9%)	25
<i>Moderada</i>	12 (41,3%)	27 (49,1%)	39
<i>Intensa</i>	5 (17,2%)	3 (5,5%)	8
Total	29	55	84

6 **p values*>0.05

1 Na Tabela 8 pode ser observado o grau de atividade no antro e corpo gástrico da
2 gastrite no grupo de indivíduos *H. pylori* positivos. Dentre pacientes chagásicos, 9 (31%)
3 apresentaram gastrite antral ativa leve, 8 (27,5%) gastrite antral ativa moderada, 3 (10,3%)
4 gastrite ativa intensa e 9 (31%) não apresentaram atividade da gastrite. Entre os pacientes
5 não chagásicos, 24(43,6%) apresentaram gastrite antral ativa leve, 14 (25,5%) gastrite
6 antral ativa moderada, 7 (12,7%) gastrite ativa intensa e 10 (18,2%) não apresentaram
7 atividade da gastrite região do corpo. Nove pacientes chagásicos (31%) apresentaram
8 gastrite ativa leve no corpo, 5 (17,2%) apresentaram gastrite ativa moderada, 3 (10,3%)
9 intensa e a ausência da atividade da gastrite foi detectada em 12 (41,3%). Dentre os não
10 chagásicos, 21 (38,1%) apresentaram gastrite ativa leve, 12 (21,8%) atividade moderada, 2
11 (3,6%)atividade intensa e em 20 (36,6%) foi detectada ausência de atividade da gastrite
12 (Tabela 8).

1 **Tabela 8.** Atividade da gastrite crônica no antro e corpo gástrico de pacientes *H. pylori*
 2 positivos chagásicos e não chagásicos
 3

Intensidade da atividade da gastrite	Pacientes <i>H. pylori</i> positivos		Total
	Chagásicos	Não chagásicos	
<i>Mucosa antral</i>			
<i>Leve</i>	9 (31,0%)	23 (41,8%)	32
<i>Moderada</i>	8 (27,6%)	15 (27,3%)	23
<i>Intensa</i>	3 (10,3%)	7 (12,7%)	10
<i>Ausência de atividade</i>	9 (31,0%)	10 (18,2%)	19
Total	29	55	84
<i>Mucosa do corpo</i>			
<i>Leve</i>	9 (31,0%)	22 (40,0%)	31
<i>Moderada</i>	5 (17,2%)	11 (20,0%)	16
<i>Intensa</i>	4 (13,8%)	2 (3,6%)	6
<i>Ausência de atividade</i>	11 (37,9%)	20 (36,4%)	31
Total	29	55	84

6. DISCUSSÃO

1
2
3 A prevalência da infecção por *H. pylori* encontrada no presente estudo foi de
4 57,9%. No Brasil a prevalência da infecção por esse microrganismo é bastante variável
5 dependendo da região pesquisada. Em geral, as taxas mais elevadas são encontradas em
6 regiões de nível sócio-econômico mais baixo. Em 1987, em um estudo realizado na cidade
7 de Belo Horizonte por COELHO *et al.*, (1987) foi detectado uma prevalência 82% em
8 pacientes adultos. Posteriormente, ROCHA *et al.*, (1998) encontraram uma prevalência
9 mais baixa, de 67% na mesma cidade. Em outro estudo realizado na mesma época no
10 interior do estado de Minas Gerais, em Araçuaí, a prevalência foi de 87% (OLIVEIRA *et*
11 *al.*, 1999). Mais recentemente, ROCHA *et al.*, (2003) encontraram uma prevalência de
12 69,7% entre adultos e crianças moradores da área rural de Melquíades (MG), enquanto que
13 na cidade de Fortaleza no Ceará, a taxa de infecção pelo *H. pylori* em moradores da área
14 urbana de baixa renda aumentou significativamente com a idade, atingindo 87% naqueles
15 pacientes acima de 60 anos de idade (RODRIGUES *et al.*, 2005).

16 A prevalência da infecção pelo *H. pylori* em nossa comunidade foi inferior àquela
17 encontrada na literatura para pacientes com a faixa etária semelhante a este estudo
18 (média=53,19 anos). Considerando que a população estudada era constituída por pacientes
19 atendidos no Hospital de Clínicas da UFTM, de nível sócio-econômico
20 predominantemente mais baixo, com idades avançadas e procedentes em geral da zona
21 rural, era de se esperar uma prevalência um pouco mais alta do que a encontrada. Além
22 disso, alguns fatores tais como uso de antimicrobianos e de inibidores de bombas de
23 próton, eram comuns entre os pacientes estudados e podem ter favorecido a eliminação do
24 microrganismo.

25 Comparando a prevalência da infecção por *H. pylori* entre pacientes chagásicos
26 (61,7%) e controles não chagásicos (56,1%) foi observado que as taxas são semelhantes,

1 não tendo sido observada diferença estatística significativa. No entanto, em outros estudos
2 os autores demonstraram uma alta prevalência de infecção pelo *H. pylori* em pacientes
3 chagásicos. Pacientes com doença de Chagas apresentam hipomotilidade do trato
4 gastrointestinal, desnutrição e destruição do plexo intramural, o que pode produzir uma
5 estase gástrica. Tais fatores poderiam levar ao aumento da susceptibilidade para a infecção
6 pelo *H. pylori* nestes indivíduos.

7 Pela análise histopatológica de fragmentos obtidos do estômago, alguns autores
8 observaram uma prevalência de aproximadamente 90% de infecção pelo *H. pylori* em
9 pacientes chagásicos com a forma digestiva (BARBOSA *et al.*, 1993; TRONCON *et al.*,
10 1996) e de 95% em pacientes com a forma indeterminada (OLIVEIRA *et al.*, 1997). No
11 entanto, nesses estudos não foi avaliado grupo controle de pacientes não chagásicos.

12 Mais recentemente, NASCIMENTO *et al.*, (2002) estudaram 128 pacientes com as
13 diferentes formas clínicas da doença de Chagas e também demonstraram uma maior
14 prevalência da infecção pelo *H. pylori* em chagásicos, detectada apenas por sorologia,
15 quando comparada com indivíduos não chagásicos da área urbana ou rural. Porém, não foi
16 observada associação entre infecção pelo *H. pylori* e as diferentes formas clínicas da
17 doença de Chagas.

18 No presente estudo também não foi observada associação da infecção pelo *H.*
19 *pylori* com as formas clínicas da doença de Chagas, apesar da taxa mais elevada (83,3%)
20 de infecção por *H. pylori* no grupo de pacientes com a forma indeterminada em
21 comparação com as taxas de 63,3%, 50,0% e 33,3% encontrada no grupo de pacientes
22 com as formas digestiva, mista e cardíaca, respectivamente.

23 Cabe ressaltar que o número de pacientes estudados com a forma indeterminada
24 foi baixo se compararmos com os estudos de OLIVEIRA *et al.*, (1997), no qual foram

1 avaliados 21 pacientes com a forma indeterminada e o de NASCIMENTO *et al.*, (2002)
2 que avaliaram 27 pacientes com a forma indeterminada em um grupo de 128 chagásicos.

3 OLIVEIRA *et al.*, (1997) demonstraram que indivíduos com doença crônica de
4 Chagas apresentam uma alta prevalência de úlcera péptica associada à infecção por *H.*
5 *pylori*. Os autores encontraram 7 dos 21 pacientes chagásicos estudados com úlcera (33%),
6 sendo 4 com úlcera gástrica e 3 com úlcera duodenal e gástrica. Desses 7 pacientes, 5 não
7 tinham nenhum sintoma dispéptico ou dor. Todavia, no presente estudo, a prevalência de
8 úlcera péptica no grupo de pacientes chagásicos *H. pylori* positivos foi de apenas 13,8%
9 (n=4) não tendo sido observada diferença estatística significativa se comparada com o
10 grupo controle (9,1%; n=5).

11 Considerando as formas clínicas da doença de Chagas, 3 (15,8%) pacientes com
12 úlcera apresentavam a forma digestiva e 1 (20%) a forma indeterminada. Esta taxa menor
13 que a encontrada na literatura pode ser atribuída ao nosso número de pacientes estudados
14 com a forma indeterminada, que ainda é baixo.

15 Tem sido relatado na literatura que pacientes com úlcera gástrica frequentemente
16 apresentam gastrite atrófica e gastrite predominantemente na região do corpo, enquanto
17 que na presença de úlcera duodenal, apresentam poucas alterações atróficas e a gastrite
18 predomina na região antral (UEMURA *et al.*, 2001).

19 A gastrite atrófica e a metaplasia intestinal são lesões precursoras da neoplasia
20 gástrica maligna, decorrentes de vários anos de infecção pelo *H. pylori*. Alguns fatores
21 favorecem a evolução dessas lesões para o câncer gástrico, tais como dieta, duração e idade
22 em que foi contraída a infecção, virulência das amostras e predisposição imunológica do
23 hospedeiro (RANGEL *et al.*, 2003). A metaplasia intestinal pode ser encontrada na mucosa
24 gástrica tanto em condições benignas quanto malignas. Nos últimos anos tem havido um
25 interesse crescente no estudo dos mecanismos envolvidos na carcinogênese gástrica,

1 principalmente pelo fato de que a infecção pelo *H. pylori* constitui um fator de risco para o
2 câncer gástrico (RODRIGUES *et al.*, 2001).

3 Com relação à presença de gastrite atrófica e metaplasia intestinal em pacientes
4 com doença de Chagas, pouco se conhece devido à escassez de estudos existentes na
5 literatura a respeito desta associação.

6 No Brasil, BARBOSA *et al.*, (1993) estudaram 17 pacientes chagásicos com a
7 forma digestiva da doença de Chagas e demonstraram que a gastrite superficial estava
8 presente juntamente com a infecção por *H. pylori* em 8 pacientes (47%), a gastrite atrófica
9 e a bactéria também foram observadas em 8 pacientes e em 5 destes a gastrite estava ativa.

10 ZHANG *et al.*, (2005) avaliaram a prevalência de gastrite atrófica em 286 pacientes
11 chineses, onde 34% eram positivos para *H. pylori* e possuíam metaplasia intestinal
12 enquanto que nos pacientes *H. pylori* negativos as taxas foram inferiores.

13 Os resultados obtidos no presente estudo demonstraram a presença de gastrite
14 atrófica em 7 (24,1%) pacientes chagásicos e em 7 (12,7%) não chagásicos, todos positivos
15 para *H. pylori*. A metaplasia intestinal foi observada em 6 (20,6%) pacientes chagásicos e
16 em 2 (3,6%) não chagásicos. Apesar da maior porcentagem de pacientes chagásicos com
17 gastrite atrófica ou metaplasia intestinal no antro e no corpo do que os pacientes não
18 chagásicos, essa diferença não foi estatisticamente significativa, o que pode ser atribuído ao
19 fato de que grande parte dos pacientes avaliados neste estudo apresentava gastrite crônica
20 leve, e segundo SHAFII *et al.*, (2008) pacientes que apresentam gastrite crônica leve são
21 menos susceptíveis ao desenvolvimento de atrofia gástrica.

22 Estudos demonstram a presença de atrofia e metaplasia intestinal mais intensa em
23 pacientes *H. pylori* positivos do que nos *H. pylori* negativos (ÁLVARES *et al.*, 2006). A
24 infecção por *H. pylori* parece favorecer o ambiente para o desenvolvimento de atrofia
25 gástrica e metaplasia intestinal. Segundo TANKO *et al.*, 2008, quanto maior a intensidade

1 da infecção pelo *H. pylori* maiores as chances de desenvolvimento de gastrite atrófica e
2 metaplasia intestinal. No entanto, o desenvolvimento de metaplasia intestinal provoca uma
3 redução da prevalência de *H. pylori* devido a alterações no pH, o que cria um ambiente
4 pouco convidativo para o microrganismo, além de que na ausência de ácido, outros
5 organismos podem sobreviver no estômago e fornecer concorrência (ZHANG *et al.*, 2005).

6 OHATA *et al.*, (2004) estudaram a associação entre a infecção por *H. pylori* e a
7 progressão da gastrite atrófica em 4.655 pacientes que foram acompanhados por sete anos.
8 Os autores demonstraram que a gastrite atrófica crônica induzida pelo *H. pylori* realmente
9 é um fator importante de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico e que é muito
10 raro o desenvolvimento de câncer em pacientes que não apresentem infecção pelo *H.*
11 *pylori*. A probabilidade de desenvolvimento do câncer está relacionada a fatores
12 ambientais como dieta, duração e idade em que foi contraída a infecção, virulência das
13 cepas dos microorganismos e fatores inerentes ao hospedeiro (RANGEL *et al.*, 2003;
14 THOMAZINI *et al.*, 2006).

15 Tem sido demonstrado que na presença da infecção pelo *H. pylori*, a gastrite ativa
16 geralmente predomina na região antral. OLIVEIRA *et al.*, (1997) detectaram a presença de
17 gastrite crônica antral ativa em 20 (95%) dos 21 pacientes estudados com a forma
18 indeterminada da doença de Chagas.

19 ÁLVARES *et al.*, (2006) estudaram 160 pacientes na cidade de Belo Horizonte,
20 onde a presença de gastrite crônica antral ativa também foi predominante. Em
21 contrapartida, no presente estudo não houve diferença estatística significativa para a
22 localização e atividade da gastrite nos indivíduos *H. pylori* positivos.

23 Os dados do presente estudo mostraram que não houve diferença da prevalência da
24 infecção pelo *H. pylori* na população estudada de pacientes chagásicos e não chagásicos.
25 Com relação às alterações gástricas decorrentes da infecção pelo *H. pylori* também não

1 foram observadas diferenças entre os grupos de pacientes chagásicos e não chagásicos.
2 Todavia, cabe ressaltar que o número de pacientes chagásicos estudados com as formas
3 cardíaca e indeterminada foi pequeno. Além disso, como a maioria dos pacientes estavam
4 fazendo uso de antimicrobianos e ou de inibidor de bomba de prótons, há necessidade de
5 avaliarmos a prevalência da infecção pelo *H. pylori* pelo método sorológico.

7.CONCLUSÕES

1

2

3 1) Não houve diferença em relação à prevalência da infecção pelo *H. pylori* na população
4 estudada de pacientes chagásicos e não chagásicos, pelos diferentes métodos de
5 diagnóstico.

6

7 2) Não foi observada associação entre a infecção por *H. pylori* e as diferentes formas
8 clínicas da doença de Chagas.

9

10 3) Com relação à frequência de úlcera péptica, gastrite atrófica e metaplasia intestinal nos
11 indivíduos *H. pylori*-positivos com e sem doença de Chagas, não foi observada diferença
12 estatística significativa.

13

14 4) Quando comparamos a localização, atividade e intensidade da gastrite nos indivíduos
15 *H. pylori*-positivos com e sem doença de Chagas, também não houve diferença estatística
16 significativa.

RESUMO

1
2 Alguns estudos têm demonstrado uma alta prevalência de infecção pelo *H. pylori* em
3 pacientes chagásicos, no entanto, nesses estudos não foi analisada a prevalência da
4 infecção pelo *H. pylori* em grupos controles, com outras formas clínicas da doença de
5 Chagas e nem mesmo na população não-chagásica. Assim, o presente estudo teve como
6 objetivo estudar a associação entre a infecção pelo *Helicobacter pylori* e a doença de
7 Chagas crônica em seres humanos e as implicações que resultam dessa co-infecção. Foram
8 estudados pacientes adultos, submetidos por indicação médica a endoscopia digestiva alta
9 dos quais foram colhidos fragmentos da mucosa gástrica por biópsia para estudo
10 histopatológico, teste da urease e sangue para realização da sorologia para *T. cruzi*. Os
11 pacientes fizeram ainda o teste respiratório para diagnóstico da infecção por *H. pylori*.
12 Foram estudados 145 pacientes dos quais 47 (32,4%) eram chagásicos e 98 (67,6%) não
13 chagásicos. Dentre os pacientes com doença de Chagas, 30 (20,7%) apresentavam a forma
14 digestiva da doença, 6 (4,1%) a indeterminada, 3 (2,1%) a cardíaca e 8 (5,5%) a mista. A
15 prevalência da infecção pelo *H. pylori* encontrada foi de 61,7% nos pacientes chagásicos e
16 em 56,1% nos pacientes não chagásicos. Não foi observada associação entre infecção por
17 *H. pylori* e as diferentes formas clínicas da doença de Chagas. Dentre os pacientes *H.*
18 *pylori* positivos (n=84), 9 (10,7%) tinham úlcera péptica, sendo 4 destes (13,8%)
19 chagásicos e 5 (9,1%) não chagásicos. Foi detectada gastrite atrófica em 7 (24,1%)
20 pacientes chagásicos e em 7 (12,7%) não chagásicos. A metaplasia intestinal foi observada
21 em 6 (20,6%) pacientes chagásicos e em 2 (3,6%) não chagásicos. Entre os 29 pacientes
22 chagásicos *H. pylori* positivos, 6 (20,6%) apresentaram gastrite antral leve, 17 (58,6%)
23 gastrite antral moderada, 4 (13,7%) gastrite antral intensa e 2 (3,9%) não apresentaram
24 gastrite. Dentre os não chagásicos, 16 (29%) apresentaram gastrite antral leve, 36 (65,5%)
25 gastrite antral moderada e 3 (5,5%) gastrite antral intensa. Com relação à intensidade da

1 gastrite na região do corpo, 8 (27,5%) pacientes chagásicos apresentaram gastrite leve, 12
2 (41,3%) gastrite moderada, 5 (17,2%) gastrite intensa e 4 (13,7%) chagásicos não
3 apresentaram gastrite. Dentre os não chagásicos, 17 (30,9%) apresentaram gastrite leve no
4 corpo, 27 (49,1%) gastrite moderada, 3 (5,5%) gastrite intensa e 8 (14,5%) não
5 apresentaram gastrite na região do corpo. Com relação à atividade da gastrite, 20 (68,9%)
6 chagásicos e 45 (81,8%) não chagásicos apresentaram gastrite antral ativa e 18 (62,1%)
7 chagásicos e 35 (63,6%) não chagásicos apresentaram gastrite ativa na região do corpo
8 gástrico. Não houve diferença em relação à prevalência da infecção pelo *H. pylori* na
9 população estudada de pacientes chagásicos e não chagásicos pelos diferentes métodos de
10 diagnóstico. Com relação à frequência de úlcera péptica, gastrite atrófica e metaplasia
11 intestinal nos indivíduos *H. pylori*-positivos com e sem doença de Chagas, não foi
12 observada diferença estatística significativa. Quando comparamos a localização, atividade
13 e intensidade da gastrite nos indivíduos *H. pylori*-positivos com e sem doença de Chagas,
14 também não houve diferença estatística significativa.

ABSTRACT

Some studies have shown a high prevalence of infection by *H. pylori* in chagasic patients, however, these studies did not examine the prevalence of infection by *H. pylori* in the control groups, with other clinical forms of Chagas disease and even non-chagasic population. The aim of this study was evaluate the association between *Helicobacter pylori* infection and chronic Chagas' disease in humans and the implications that result from this co-infection. We studied adult patients, undergoing a medical indication to endoscopy of which were collected fragments of the gastric mucosa by biopsy for histopathological study, the urease test and blood to perform serology for *T. cruzi*. Patients still have the breath test for diagnosis of infection by *H. pylori*. We studied 145 patients of whom 47 (32.4%) were chagasic and 98 (67.6%) non-chagasic. Among patients with Chagas disease, 30 (20.7%) had the form of digestive disease, 6 (4.1%) the indeterminate, 3 (2.1%) cardiac and 8 (5.5%) the mixed form. The overall prevalence of infection by *H. pylori* was found in 57.9%. There was no association between infection by *H. pylori* and the different clinical forms of Chagas disease. Among *H. pylori*-positive patients (n = 84), 9 (10.7%) had peptic ulcer, and 4 of these (13.8%) chagasic and 5 (9.1%) non-chagasic. Atrophic gastritis was detected in 7 (24.1%) chagasic patients and in 7 (12.7%) non-chagasic. The intestinal metaplasia was observed in 6 (20.6%) chagasic patients and in 2 (3.6%) non-chagasic. Of 29 chagasic *H. pylori*-positive patients, 6 (20.6%) showed mild antral gastritis, 17 (58.6%) moderate antral gastritis, 4 (13.7%) severe antral gastritis and 2 (3.9%) didn't show gastritis. Among non-chagasic patients, 16 (29%) showed mild antral gastritis, 36 (65.5%) moderate antral gastritis and 3 (5,5%) severe antral gastritis. Regarding the intensity of gastritis in the corpus, 8 (27.5%) chagasic patients had mild gastritis, 12 (41.3%) moderate gastritis, 5 (17.2%) severe gastritis and 4 (13.7%) chagasic

not showed gastritis. Among the non-chagasic patients, 17 (30.9%) had mild gastritis in the corpus, 27 (49.1%) moderate gastritis, 3 (5.5%) intense gastritis and 8 (14.5%) not showed gastritis. Regarding the activity of gastritis, 20 (68.9%) chagasic patients and 45 (81.8%) non-chagasic patients showed active antral gastritis and 18 (62.1%) chagasic patients and 35 (63.6%) non-chagasic had gastritis active in the gastric corpus. There was no difference regarding the prevalence of infection by *H. pylori* in the studied population of non-chagasic and chagasic patients by different methods of diagnosis. Regarding the frequency of peptic ulcer, atrophic gastritis and intestinal metaplasia in subjects *H. pylori*-positive with and without Chagas disease, there wasn't statistically significant difference. When comparing the location, activity and intensity of gastritis in subjects *H. pylori*-positive with and without Chagas disease, neither statistic difference was observed.

REFERÊNCIAS

ÁLVARES, M. M. D.; MARINO, M.; OLIVEIRA, C. A.; MENDES, C. C.; COSTA, A. C. F.; GUERRA, J.; QUEIROZ, D. M. M.; NOGUEIRA, A. M. M. F. Características da gastrite crônica associada a *Helicobacter pylori*: aspectos topográficos, doenças associadas e correlação com o *status cagA*. **J Bras Patol Med Lab.**, v. 42, p. 51-59, 2006.

BARBOSA, A. J.; QUEIROZ, D. M.; NOGUEIRA, A. M.; ROQUETTE REIS, M. J.; MENDES, E. N.; ROCHA, G. A.; ROMANELLO, L. M.; TRONCON, L. E. Chronic gastritis and *Helicobacter pylori* in digestive form of Chagas' disease. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 35, p.117-121, 1993.

BEALES, I. L. P.; CALAM, J. Interleukin 1 β and tumor necrosis factor alpha inhibit acid secretion in cultured rabbit parietal cells by multiple pathways. **Gut**, v. 42, p. 227-234, 1998.

BITTENCOURT, P. F.; ROCHA, G. A.; PENNA, F. J.; QUEIROZ, D. M. M. Úlcera péptica gastroduodenal e infecção pelo *Helicobacter pylori* na criança e adolescente. **J. Pediatr.**, v. 82, p. 325-334, 2006.

BLASER, M. J. *Helicobacter pylori*: microbiology of a “slow” bacterial infection. **Trends Microbiol.**, v. 1, p. 255-260, 1993.

BLASER, M. J. Intrastrain differences in *Helicobacter pylori*: a key question in mucosal damage? **Annals Med.**, v. 27, p. 559-563, 1995.

BLASER, M. J.; PARSONNET, J. Parasitism by the “slow” bacterium *Helicobacter pylori* leads to altered gastric homeostasis and neoplasia. **J. Clin. Invest.**, v. 94, p. 4-8, 1994.

BLECKER, U. *Helicobacter pylori* in childhood. **Clin. Pediatr.**, v. 35, p. 175-183,1996.

BLECKER, U. *Helicobacter pylori*-associated gastroduodenal disease in childhood. **South Med. J.**, v. 90, p. 570-576,1997.

CAETANO, A.; FELIX, V. N.; COIMBRA, F. T. V.; GANC, A. J. *Helicobacter pylori* e doença péptica. Estudo comparativo de métodos diagnósticos. **Arq. Gastroenterol.** v. 45, p. 255-257, 2008.

CAVE, D. R. Transmission and epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Am. J. Med.**, v. 100, p.12-18S, 1996.

CENSINI, S.; LANGE, C.; XIANG, Z.; CRABTREE, J. E.; GHIARA, P.; BORODOVSKY, M.; RAPPUOLI, R.; COVACCI, A. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 93, p. 14648-14653, 1996.

COELHO, L. G. V.; DAS, S. S.; KARIM, Q. N. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a Brazilian study. **Arq. Gastroenterol.**, v. 24, p. 5-9, 1987.

COVACCI, A.; FALKOW, S.; BERG, D. E.; RAPPUOLI, R. Did the inheritance of a pathogenicity island modify the virulence of *Helicobacter pylori*? **Trends Microbiol.**, v. 5, p. 205-208, 1997.

CRABTREE, J. E. Immune and inflammatory response to *Helicobacter pylori* infection. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 31(suppl215), p.3-10, 1996.

DIXON, M. F.; GENTA, R. M.; YARDLEY, J. H.; CORREA, P. Classification and grading of gastritis – the updated Sydney system. **Am. J. Surg. Pathol.**, v. 20, p.1161-1181, 1996.

DRUMM, B.; O'BRIEN, A.; CUTZ, E.; SHERMAN, P. *Campylobacter pylori*-associated primary gastritis in children. **Pediatrics**, v. 80, p. 192-195, 1987.

DU, Y.; AGNEW, A.; YE, X. P.; ROBINSON, P. A.; FORMAN, D.; CRABTREE, J. E. *Helicobacter pylori* and *Schistosoma japonicum* co-infection in a Chinese population: helminth infection alters humoral responses to *H. pylori* and serum pepsinogen I/II ratio. **Microbes Infect.**, v. 8, p. 52-60, 2005.

FERREIRA, M. S.; LOPES, E. R.; CHAPADEIRO, E.; DIAS, J. C. P.; OSTERMAYER, A. L. Doença de Chagas. In: Veronesi R & Focaccia R (eds). Veronesi: **Tratado de Infectologia**. 2^a ed. São Paulo, Editora Atheneu, 2002.

FOX, J. G.; BECK, P.; DANGLER, C. A.; WHARY, M.; WANG, T. C.; SHI, I. I. N.; ANDERSON, C. N. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. **Nat. Med.**, v. 6, p. 536-542, 2000.

GHIARA, P.; MARCHETTI, M.; BLASER, M. J.; TUMMURU, M. K.; COVER, T. L.; SEGAL, E. D.; TOMPKINS, L. S.; RAPPUOLI, R. Role of the virulence factors vacuolating cytotoxin, CagA and Urease in a Mouse Model of Disease. **Infect. Immun.**, v. 63, p. 4154-4160, 1995.

GISBERT, J. P.; PAJARES, J. M. Review article: ^{13}C -urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection – a critical review. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 20, p. 1001-1017, 2004.

GRAHAM, D. Y. *Campylobacter pylori* and peptic ulcer disease. **Gastroenterology**, v. 96 (sup. I), p. 615-625, 1989.

GUERRA, J. B.; ROCHA, G. A.; ROCHA, A. M.; DE CASTRO MENDES, C. M.; SARAIVA, I. E.; DE OLIVEIRA, C. A.; QUEIROZ, D. M. IL-1 gene cluster and TNFA-307 polymorphisms in the risk of perforated duodenal ulcer. **Gut**, v. 55, p. 132-3, 2006.

HILDEBRAND, P.; BERLINGER, G. Nondispersive infrared spectrometry: a new method for the detection of *Helicobacter pylori* infection with the ^{13}C -urea breath test. **Clin. Infect. Dis.**, v. 25, p. 1003-5, 1997.

LEE, A. The microbiology and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Scand. J. Gastroenterol.**, v. 29 (supl. 201), p. 2-6, 1994.

LOGAN, R. P. H.; WALKER, M. M. ABC of the upper gastrointestinal tract: Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **BMJ**, v. 323, p. 920-922, 2001.

MACEDO, V. O. Forma indeterminada da doença de Chagas. In: Dias JCP, Coura JR (ed). **Clínica e terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem clássica para o clínico geral**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997.

MÉGRAUD, F.; LAMOULIATTE, H. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. **Dig. Dis. Sci.**, v. 37, p. 769-772, 1992.

NASCIMENTO, R. S.; VALENTE, S. R.; OLIVEIRA, L. C. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in chronic chagasic patients, and in the rural and urban population from Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 44, p. 251-254, 2002.

OHATA, H.; KITAUCHI, S.; YOSHIMURA, N.; MUGITANI, K.; WANE, M.; NAKAMURA, H.; YOSHIKAWA, A.; YANAOKA, K.; ARII, K.; TAMAI, H.; SHIMIZU, Y.; TAKESHITA, T.; MOHARA, O.; ICHINOSE, M. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. **Int. J. Cancer**. V. 109, p.138–143, 2004.

OLIVEIRA, A. M. R.; ROCHA, G. A.; QUEIROZ, D. M. M.; BARBOSA, M. T.; SILVA, S. C. Prevalence of *H. pylori* infection in a population from the rural area of Araçuaí, MG, Brazil. **Rev. Microbiol.**, v. 30, p.59-61, 1999.

OLIVEIRA, L. C. M.; BUSO, A. G.; SIQUEIRA FILHO, L.; MORAES, F.; OLIVEIRA, H. A.; OLIVEIRA, R. M.; SALOMÃO, E. C. Peptic disease and *Helicobacter pylori* are highly prevalent in patients with the indeterminate form of Chagas' disease: report of 21 cases. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 39, p. 209-212, 1997.

PRATA, A. Evolution of the clinical and epidemiological knowledge about Chagas disease 90 years after its Discovery. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 94 (suppl. I), p. 81-88, 1999.

PRATA, A. Clinical and epidemiological aspects of Chagas Disease. **The Lancet**, v.1, p. 92-100, 2001.

QUEIROZ, D. M. M.; MENDES, E. N.; CARVALHO, A. S. T.; ROCHA, G. A.; OLIVEIRA, A. M. R.; SOARES, T. F.; SANTOS, A.; CABRAL, M. M. D. A.; NOGUEIRA, A. M. M. F. Factors associated with *Helicobacter pylori* infection by a *cagA*-positive strain in children. **J. Infect. Dis.**, v. 181, p. 626-630, 2000.

QUEIROZ, D. M. M.; MENDES, E. N.; ROCHA, G. A. Indicator medium for isolation of *Campylobacter pylori*. **J. Clin. Microbiol.**, v. 25, p. 2378-2379, 1987.

QUEIROZ, D. M. M.; MENDES, E. N.; ROCHA, G. A.; OLIVEIRA, A. M. R.; OLIVEIRA, C. A.; MAGALHÃES, P. P.; MOURA, S. B.; CABRAL, M. M. D. A.; NOGUEIRA, A. M. M. F. *cagA*-positive *Helicobacter pylori* and risk for developing gastric carcinoma in Brazil. **Int. J. Cancer**, v. 78, p. 135-139, 1998.

RANGEL, M. F.; AMORIM, W. P. AMORIM, M. F. D.; AMORIM, P. D.; NÓBREGA, L. P. S. Avaliação da prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes portadores de câncer gástrico. **Rev. Col. Bras. Cir.** v.30, p. 34-42, 2003.

REZENDE, J. M. O aparelho digestivo na doença de Chagas: aspectos clínicos, In: Dias, JCP, Coura (Ed.). **Clínica terapêutica da doença de Chagas: uma abordagem prática para o clínico geral**. Rio de Janeiro: FIOCRUZ, 1997.

ROCHA, G. A.; QUEIROZ, D. M. M.; MENDES, E. N.; LAGE, A. P.; BARBOSA, A. J. A. Simple carbolfuchsin staining for showing *Campylobacter pylori* and other bacteria in gastric mucosa. **J. Clin. Pathol.**, v. 42, p.1004-1005,1989.

ROCHA, G. A.; OLIVEIRA, A. M. R.; QUEIROZ, D. M. M.; MENDES, E. N.; MOURA, S. B.; OLIVEIRA, C. A.; FERRARI, T. C. A. Serodiagnosis of *Helicobacter pylori* infection by Cobas Core ELISA in adults from Minas Gerais, Brazil. **Braz. J. Med. Biol. Res.** v.31, p. 1263-68, 1998.

ROCHA, G. A.; ROCHA, A. M. C.; SILVA, L. D.; SANTOS, A.; BOCEWICZ, A. C. D.; QUEIROZ, R. M.; BETHONY, J.; GAZZINELLI, A.; CORREA-OLIVEIRA, R.; QUEIROZ, D. M. M. Transmission of *Helicobacter pylori* infection in families of preschool-aged children from Minas Gerais, Brazil. **Tropical Medicine & International Health**. v. 8, p. 987-991, 2003.

RODRIGUES, L. G. M.; NOGUEIRA, A. M. M. F.; ARAÚJO, L. A.; SALLES, P. G. O.; CARVALHO, S. P.; CABRAL, M. M. D. A. Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os subtipos histológicos da neoplasia. **Jor. Bras. Patol.**, v. 37, p. 279-286, 2001.

RODRIGUES, M. N.; QUEIROZ, D. M. M.; RODRIGUES, R. T.; ROCHA, A. M. C.; LUZ, C. R. L.; BRAGA, L. L. B. C. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. **Rev. Saúde Pública**. v. 39, p. 847-849, 2005.

SCHADEWALDT, P.; SCHOMMARTZ, B.; WIENRICH, G.; BROSICKE, H.; PILOT, R.; ZIEGLER, D. Application of isotope-selective nondispersive infrared spectrometry (IRIS) for evaluation of [¹³C] octanoic acid gastric-emptying breath tests: comparison with isotope-mass spectrometry (IRMS). **Clin. Chem.**, v. 43, p. 518-522,1997.

SHAFII, M.; NIKZAD, S. E.; KASIRI, H.; NAGHIPOU, M. Histopathological evaluation of chronic gastritis with and without *Helicobacter pylori* colonization: a study from Iran. **Malaysian J. Pathol.**, v.30, p. 27-30, 2008.

SOARES, T. F.; QUEIROZ, D. M. M.; MENDES, E. N.; ROCHA, G. A.; OLIVEIRA, A. M. C.; CABRAL, M. M. D. A.; OLIVEIRA, C. A. The interrelationship between *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin and gastric carcinoma. **Am. J. Gastroenterol.**, v. 93, p. 1841-1847, 1998.

SUERBAUM, S.; MICHETTI, P. *Helicobacter pylori* infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 347, p. 1175-1186, 2002.

TANKO, M. N.; MANASSEH, A. N.; ECHEJOH, G. O.; MANDONG, B. M.; MALU, A. O.; OKEKE, E. N.; LADEP, N.; AGABA, E. I. Relation between *Helicobacter pylori*, inflammatory (neutrophil) activity, chronic gastritis, gastric atrophy and intestinal metaplasia. **Niger J Clin Pract.** v.11, p. 270-4, 2008.

THOMAZINI, C. M.; PINHEIRO, N. A.; PARDINI, M. I.; NARESSE, L. E.; RODRIGUES, M. A. M. Infecção por *Helicobacter pylori* e câncer gástrico: frequência de cepas patogênicas *cagA* e *vacA* em pacientes com câncer gástrico. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 42, p. 25-30, 2006.

TRONCON, L. E.; BARBOSA, A. J.; CARVALHAIS, J. N.; ROMANELLO, L. M. Lower density of antral somatostatin-immunoreactive cells in the digestive form of chronic Chagas' disease. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 29, p. 1449-1454, 1996.

UEMURA, N.; OKAMOTO, S.; YAMAMOTO, S.; MATSUMURA, N.; YAMAGUCHI, S.; YAMAKIDO, M.; TANIYAMA, K.; SASAKI, N.; SCHLEMPER, R. S. *Helicobacter pylori* INFECTION AND THE DEVELOPMENT OF GASTRIC CANCER. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, p. 784-789, 2001.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. The evaluation of carcinogenic risks to humans. Monograph N° 61. Lyon, France: **International Agency for Research in Cancer**, 1994.

XIANG, Z.; CENSINI, S.; BAYELI, P. F.; TELFORD, J. L.; FIGURA, N.; RAPPUOLI, R.; COVACCI, A. Analysis of expression of CagA and VacA virulence factors in 43 strains of *Helicobacter pylori* reveals that clinical isolates can be divided into two mayor types and that CagA is not necessary for expression of vacuolating cytotoxin. **Infect. Immun.**, v. 63, p. 94-98, 1995.

YAMAOKA, Y.; KITA, M.; KODAMA, T.; SAWAI, N.; IMANISHI, J. *Helicobacter pylori cagA* gene and expression of cytokine messenger RNA in gastric mucosa. **Gastroenterology**, v. 110, p. 1744-1752, 1996.

ZHANG, C.; YAMADA, N.; WU, Y.; WEN, M.; MATSUHISA, T.; MATSUKURA, N. *Helicobacter pylori* infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in superficial gastritis, gastric erosion, erosive gastritis, gastric ulcer and early gastric cancer. **World J Gastroenterol.** v. 11, p. 791-796, 2005.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)