

ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM CASOS DE GASTRITE CAUSADOS POR *H.PYLORI*

Juliana Loami Dias¹ & Maria Do Carmo Santos Guedes²

¹Graduando do curso de farmácia do Centro Universitário
Campo Limpo Paulista

²Docente do curso de Farmácia do Centro Universitário
Campo Limpo Paulista

*Rua Guatemala, 167 – Jardim América, Campo Limpo Paulista – São Paulo.

RESUMO

A bactéria *Helicobacter pylori* é um bacilo gram-negativo de forma espiralada, que enfraquece a mucosa protetora do estômago e o duodeno, permitindo que os ácidos e as bactérias ulcerem o sensível revestimento interno. Este microorganismo é capaz de sobreviver no ácido estomacal, uma vez que secreta urease que o neutralizam. A *H. pylori* é responsável pela mais comum infecção crônica em seres humanos. A transmissão é feita principalmente pela via fecal/oral, ou seja, através da ingestão de alimentos ou águas contaminados. A bactéria é considerada o fator associado ao desenvolvimento de patologias gastrintestinais como gastrite, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma de Malt. Aproximadamente 50% da população mundial estão infectados por essa bactéria. Estudos epidemiológicos revelam que a infecção por *H.pylori* é maior em países em desenvolvimento e em populações de baixo poder econômico e condições sanitárias precárias ou insuficientes. A infecção parece se maior adquirida na infância e, se não tratada, persiste durante a vida toda. Apesar da alta prevalência desta, há desconhecimento sobre a *H.Pylori*. Portanto, o presente estudo teve por objetivo estudar os efeitos causados ao organismo pela *H.pylori* e analisar as ações aplicadas na atenção farmacêutica ao paciente portador de úlceras causadas pela mesma.

Palavras Chaves: *Helicobacter pylori* , Gastrite, Úlcera, Adenocarcinoma gástrico , Atenção farmacêutica.

ABSTRACTS

The bacterium *Helicobacter pylori* is a spiral-shaped gram-negative bacillus, which weakens the protective mucosa of the stomach and the duodenum, allowing acids and bacteria to ulcerate the sensitive inner lining. This microorganism is able to survive in the stomach acid, since it secretes enzymes that neutralize it. *H. pylori* is considered responsible for the most common chronic infection in humans. Transmission is mainly done by fecal/oral route, i.e., through the ingestion of contaminated food or water. The bacterium is considered the factor associated with the development of gastrointestinal pathologies such as gastritis, peptic ulcer, gastric adenocarcinoma and Malt lymphoma. Approximately 50% of the world's population are infected with this bacterium. Epidemiological studies reveal that *H.pylori* infection is higher in developing countries and in populations with low economic Power and poor insufficient sanitary conditions. The infection seems to be larger acquired in childhood and, IF left untreated, persists throughout life. Despite the high prevalence of this, a large part of the population is not aware or even heard about *H.Pylori*. Therefore, the present study aimed to study the effects caused to the organism by *H.pylori* and to analyze the actions applied in pharmaceutical care to patients with ulcers caused by it.

Key Words: *Helicobacter pylori* , Gastritis, Ulcer, Gastric Adenocarcinoma pharmaceutical attention.

1. INTRODUÇÃO

Há alguns anos acreditava-se que a gastrite crônica e úlceras pépticas fossem resultantes apenas do desequilíbrio entre a quantidade de muco no estômago, cuja função é proteger esse órgão da ação de enzimas digestivas, e a produção de suco gástrico (enzimas proteolíticas e ácido clorídrico), associado ao uso de algumas drogas ou a hábitos alimentares inadequados. Nessas condições, um processo inflamatório era iniciado, podendo progredir para uma área ulcerada. O padrão de tratamento consistia em administrar medicamentos que inibiam a liberação dos ácidos associados a uma dieta alimentar para reduzir a irritação da mucosa estomacal (Bonacorsi, 2009).

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria que coloniza o estômago. A presença de bactérias no estômago foi descrita há muitos anos atrás, no entanto, acreditava-se que tratava-se de uma contaminação alimentar em vez de uma colonização da mucosa gástrica. *H. pylori* é uma bactéria micro aerofílica, em forma de espiral, gram negativa, com vários flagelos polares para mobilidade. Para sua sobrevivência, ela necessita de pH periplasmático de 4,0-8,5, crescendo em pH periplasmático de 6,0-8,5. Essa sobrevivência é possível porque o *H. pylori* é capaz de produzir a enzima urease, que hidrolisa a uréia gástrica, liberando amônia, cujo caráter básico neutraliza o ácido clorídrico gástrico, com conseqüente aumento do pH periplasmático de 3,0 para 4,0 a 6,0, protegendo assim *H. pylori* do ácido gástrico (Yang, Lu & Ling, 2014).

O *H. pylori* foi isolado pela primeira vez em 1983, pelos pesquisadores australianos Robin Warren e Barry Marshal, a partir de fragmentos de biopsia gástrica de pacientes com gastrite crônica e ulcera péptica. Para comprovação de que as cepas de *H. pylori* causavam inflamação na mucosa gástrica, da mucosa gástrica, Marshall ingeriu uma cultura de *H. pylori*, em que promoveu a manifestação de sintomas de uma gastrite transitória. No 10º dia após a ingestão da bactéria foi possível observá-las a partir de cultura e exame histológico, comprovando, então, que o microorganismo coloniza e desencadeia um processo inflamatório no epitélio do estômago. Esta

pesquisa representou grande avanço, conferindo aos cientistas o prêmio Nobel de Medicina de 2005 (Souza, 2017).

As rotas exatas da transmissão *H. pylori* ainda não estão claras. No entanto, estudos epidemiológicos têm demonstrado que a exposição de alimentos à água ou ao solo contaminado pode aumentar o risco de infecção por *H. pylori*, sugerindo que a transmissão de pessoa para pessoa por exposição oral-oral, fecal-oral ou gastro-oral é o caminho mais provável para a infecção por *H. pylori*. Assim, a melhoria da higiene e das condições de vida são fatores importantes para diminuir a prevalência de infecção (Vale & Vitor, 2010).

Mais de 50% da população mundial já foi infectada por *H. pylori* e a prevalência de infecção nos países em desenvolvimento é superior a 80% em adultos com mais de 50 anos de idade. Indivíduos infectados geralmente adquirem *H. pylori* antes dos 10 anos de idade e crescem com a infecção (Fock & Ang, 2010).

A infecção por *H. pylori* é altamente associada a doenças gastrointestinais, incluindo inflamação gástrica, úlcera péptica, câncer gástrico e linfoma de tecido linfoide associado à mucosa, sendo classificada como um cancerígeno do grupo 1 (ou seja, carcinogênico para humanos) pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer desde 1994 e muitas diretrizes foram estabelecidas para o tratamento da infecção por *H. pylori* (Malfertheiner *et al.*, 2012).

Dez a cinquenta por cento dos indivíduos infectados desenvolvem úlceras pépticas, e 1%-3% dos pacientes de úlceras pépticas progridem para câncer gástrico. O risco de câncer gástrico em pessoas infectadas por *H. pylori* foi de 2 a 7 vezes maior que o dos não infectados. Mais da metade dos pacientes com câncer gástrico tem sido associada à infecção por *H. pylori* (Yuan-Chuen, 2014).

2. METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma pesquisa exploratória realizada através de um levantamento bibliográfico com abordagem qualitativa, onde foram utilizados livros, obtidos a partir do acervo bibliográfico da presente instituição e de artigos e teses encontrados nas bases de dados da *Scielo* e

Pubmed., entre periódicos nacionais e internacionais, compreendidos entre os anos de 2004 e 2018. Os artigos e teses foram encontrados utilizando os seguintes descritores: *H. Pylori* , Gastrite, Atenção Farmacêutica.

3. HELIOBACTER PYLORI

O *H. pylori* é uma bactéria gram negativa que possui estrutura espiralada, de superfície lisa, extremidades arredondadas, móvel, não esporulada e microaerófila. Esta bactéria mede entre 0,5 um a 0,1 de largura e 2,5 a 5,0 um de comprimento, conforme ilustrado na Figura 1. A bactéria apresenta de cinco a seis flagelos monopolares embainhados, os filamentos flagelares são protegidos da acidez gástrica por serem constituídos por uma membrana protéica e de lipopolissacarídeos. Sua morfologia em espiral, associada aos flagelos, facilita sua locomoção através da camada de muco, o qual é um mecanismo de defesa da mucosa gástrica (Gonçalves, 2015).



Figura 1: Micrografia eletrônica de varredura da bactéria Helicobacter pylori (Silva, 2015).

As bactérias *H.pylori* crescem numa faixa de temperatura entre 34°C e 42°C, sendo a temperatura ótima de crescimento na faixa dos 37°C. Apresentam crescimento fastidioso e por ser microaerófila cresce em uma atmosfera de 5 a 15 % de O₂ com 5 a 10 % de CO₂, contendo sangue, vitamina B12 e aminoácidos (L- Glutamina, L Cisteína) que promovem seu crescimento (Silva, 2015).

As colônias são translúcidas, acinzentadas, não hemolíticas, achatadas, com cerca de 1-2 mm de diâmetro e apresentam morfologia irregular. São oxidase e catalase positivas e tem como característica, na maioria das espécies, a rápida hidrólise da ureia. (Guerra, 2014).

O *H. pylori* pode distribuir-se de maneira focal, segmentar ou difusa ao longo da mucosa gástrica, localizando-se no interior ou sob a camada de muco que recobre o epitélio da superfície ou das fovéolas, em íntimo contato com a membrana luminal das células epiteliais que revestem a mucosa gástrica. O *H. pylori* possui capacidade excepcional de aderência, adaptando-se para colonizar somente a mucosa gástrica, sendo observado raramente em áreas de metaplasia intestinal. No duodeno, a bactéria coloniza áreas de metaplasia gástrica, fator de grande importância para seu papel na patogênese da úlcera péptica duodenal. A afinidade do *H. pylori* pelas células mucíparas gástricas deve-se à composição neutra do muco gástrico, diferente dos mucopolissacarídeos ácidos produzidos pelas células caliciformes da metaplasia intestinal (Guerra, 2014).

O gênero ao qual o *H. pylori* pertence é composto por 27 espécies que sobrevivem no trato gastrointestinal, onde podem se localizar no fundo e no corpo do estômago, porém são encontradas em maior frequência e densidade na região antral (SANTOS, 2017). A bactéria coloniza o estômago e produz enzimas importantes para a sua adaptação, como a urease, catalase, oxidase e fosfolipase (GONÇALVES, 2015).

3.1 Patogenicidade do *H. Pylori*

Os principais fatores relacionados à patogênese do *H. pylori* são: a resistência ao ácido clorídrico (dada pela uréase) e a adesão à mucosa gástrica para colonização da mesma. A bactéria sintetiza urease, enzima que atua como receptor de íons H⁺ promovendo a hidrólise da ureia presente em condições fisiológicas no suco gástrico e levando à produção de amônia e bicarbonato (Barbosa & Schinoni, 2011).

A bactéria *H. pylori* é geneticamente heterogênea, o que sugere uma falta de clonalidade. Isso significa que cada indivíduo *H. pylori*-positivo carrega uma cepa distinta. Esta heterogeneidade

genética pode ser provocada por uma série de fatores: por adaptação da bactéria *H. pylori* às condições gástricas do hospedeiro; através de rearranjos do DNA; processos de deleção ou inserção de sequências; ou ser consequente aos diferentes tipos de resposta mediada pelo sistema imunológico do hospedeiro à infecção da bactéria *H. pylori*. Entre as cepas identificadas no genoma da *H. pylori* responsáveis pela codificação de variados fatores de virulência, estão a ilha Cag, correspondente a um grupo de genes que codifica um sistema de secreção bacteriana; VacA positiva (proteína vacuolizante codificada pelo gene *vacA*) e CagA positiva (proteína associada à citotoxina codificada pelo gene *cagA*), esta utiliza a ilha *cag* para ser translocada para o interior das células epiteliais. Pacientes infectados por esta cepa desencadeiam uma maior resposta inflamatória, com maior risco de desenvolver um quadro sintomático, seja úlcera, gastrite atrófica ou câncer gástrico. Deve-se salientar que cepas que não possuem *cag PAI* são também encontradas em pacientes com úlcera péptica ou câncer gástrico, porém em menor frequência (Kasper & Fauci, 2015).

A proteína VacA, ou “citotoxina vacuolizadora”, é um fator de virulência com papel crucial na patogênese da *H. pylori*. As lesões nas células epiteliais gástricas são causadas pela proteína VacA, codificada pelo gene *vacA*, que induz a vacuolização da célula hospedeira.

Uma vez que as cepas procederam à colonização, o organismo desencadeia uma resposta inflamatória e imune local, caracterizada pela infiltração de neutrófilos, monócitos, linfócitos e plasmócitos, os quais estimulam o aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, como as interleucinas (IL1, IL2, IL6 e IL8), Interferon- γ e Fator de Necrose Tumoral- α . Com um aumento na produção de interleucina-1 β e de TNF, potente inibidor da secreção gástrica, há o desencadeamento de inflamação no epitélio gástrico. As respostas inflamatória e imune agravam as lesões degenerativas do epitélio causado pela bactéria e não são capazes de eliminá-la. Com as lesões provocadas pela colonização no epitélio gástrico, há um aumento na liberação do ácido gástrico mediado pela gastrina, acarretando gastrite crônica superficial com a qual o indivíduo pode

conviver toda a sua vida ou mesmo evoluir para formas mais graves (Teixeira, Souza & Rocha, 2016).

3.2 *H. Pylori* e Afecções Associadas

A bactéria *H. pylori* é frequentemente adquirida na infância e pode persistir por toda a vida. Uma consequência presente em quase todos os indivíduos infectados pela *H. pylori* é a gastrite e, apesar de muitos hospedeiros permanecerem assintomáticos, outros apresentam úlcera péptica ou duodenal, adenocarcinoma gástrico e linfomas, principalmente o linfoma MALT (Linfoma do tecido linfóide associado à mucosa) (tipo de linfoma associado à mucosa constituída por células pequenas e com baixo grau de malignidade) (Santos, 2017).

Apesar da resposta imunológica celular e humoral, a bactéria *H. pylori* pode permanecer infectando o hospedeiro por toda a vida. Porém, nos idosos é provável que a infecção possa desaparecer à medida que a mucosa do estômago vai-se atrofiando e inviabilizando a infecção. A persistência das infecções ainda não está bem definida e a possibilidade de eliminação espontânea deve ser considerada. A maioria dos portadores desta bactéria é assintomática e apenas uma pequena percentagem de pacientes infectados desenvolve respostas mais severas a infecção, sendo a gastrite o quadro clínico aparente mais comum (Barbosa & Schinonni, 2011).

Para a compreensão da atividade do patógeno é primordial dispor de um conhecimento prévio da infecção pelo *H.pylori* . A identificação de sua patogênese e sua vinculação como os fatores de risco podem assegurar a prevenção da infecção e das doenças associadas. Os possíveis fatores de riscos, que contribuem para a evolução da patologia são: o tabagismo, drogas, consumo excessivo de café, estresse, distúrbios de sono, etilismo, maus hábitos alimentares e suscetibilidade genética. (Gonçalves, 2015).

3.2.1 Associação da *H.Pylori* com a gastrite

A gastrite é uma condição inflamatória decorrente da perda de estruturas da mucosa que reveste a parede do estômago. A capacidade de sobrevivência do *H. pylori* em ambiente tão ácido como o

fornecido pelo estômago, característica desta bactéria, deve-se à excreção de amônia (NH₃) (básica) que a protege neutralizando parcialmente esta acidez, tamponando o ácido gástrico. Esta excreção dá-se pela ação da *urease*, produzida pela bactéria, que converte a uréia em amônia e CO₂ (gás carbônico). A acidez gástrica e o peristaltismo normalmente inibem a colonização bacteriana do estômago humano. No entanto, a seleção natural forneceu à bactéria *H. pylori* vários mecanismos para evitar estas defesas (como a ação da urease e a sua forma espiralada) e estabelecer uma infecção persistente. Após ser ingerida, o *H. pylori* foge da atividade bactericida do conteúdo do lúmen gástrico e estabelece contato íntimo com a camada de muco. Os flagelos permitem que a bactéria passe através do viscoso muco gástrico e atinja o pH mais neutro abaixo do muco. Uma vez abaixo do muco, o *H. pylori* adere firmemente às células subjacentes (Barbosa & Schinonni, 2011). A gastrite crônica (quando o tempo da inflamação é prolongado) é a inflamação da mucosa do estômago, que tem como principal fator etiológico o *Helicobacter pylori*, com grande prevalência (cerca de 50% na população mundial). Tem distribuição universal e aumenta conforme a idade. Não se definiu exatamente a razão exata da relação com o *H. pylori* e a gastrite crônica; contudo, acredita-se que seja pré-determinado pelos fatores socioeconômicos, ambientais e práticas culturais, além de possível predisposição genética. (Santos, 2017)

A gastrite crônica induzida pelo *H. pylori* aumenta o risco para um amplo espectro de resultados clínicos, que vão de úlcera péptica (úlceras gástrica e duodenal) ao adenocarcinoma gástrico distal e linfoma não Hodgkin. Embora os fatores que determinam esta variedade de resultados clínicos da infecção pelo *H. pylori* não estejam bem compreendidos, o desenvolvimento de uma resposta imune inflamatória gástrica sustentada à infecção parece ser fundamental para o desenvolvimento da doença. (Santos, 2017)

3.2.2 Associação com úlceras gástricas e duodenais

As úlceras pépticas são doenças crônicas que acometem cerca de 5% a 10% dos indivíduos e dependendo da sua localização nas porções do estômago pode ser conhecida como gástrica ou duodenal (Gonçalves, 2015). As úlceras duodenais são inflamações na mucosa gástrica provocadas

principalmente pela infecção da bactéria na região antral do estomago. Tal inflamação ocasiona a elevação da produção ácida, favorecendo a sua existência. O excesso da produção de ácido no duodeno agride a mucosa duodenal causando ulceração e metaplasia gástrica (Fialho, 2012).

3.2.3 Associação com câncer gástrico (CG)

A infecção bacteriana crônica com *H pylori* é o fator de risco mais forte para câncer de estômago. *H pylori* pode infectar 50% da população mundial, mas muito menos de 5% dos indivíduos infectados desenvolvem câncer. O câncer gástrico configura entre as cinco neoplasias mais prevalentes no Brasil (Fialho, 2012).

Um dos mecanismos de carcinogênese é a infecção pela bactéria: a associação entre fatores do hospedeiro e fatores do bacilo, como o grau do processo inflamatório, levando a alterações metaplásicas e a resposta do indivíduo. Os mecanismos pelos quais ocorre o desenvolvimento da doença são incertos, embora se saiba que as lesões provocadas pela bactéria dependem da sua virulência e resposta inflamatória do indivíduo, levando a crer que quanto mais tempo o indivíduo permanece infectado pelo bacilo, maior a chance de desenvolvimento da doença (de Faria *et al.*, 2017).

O câncer gástrico mais comumente encontrado é aquele em pacientes em que a infecção induz a inflamação do corpo gástrico, atrofia da membrana da mucosa e diminuição da secreção de ácido clorídrico. A infecção na infância pode aumentar a prevalência da atrofia gástrica e risco de adenocarcinoma gástrico (CUNHA,2010).

O câncer gástrico pode ser classificado em: a) Difuso: Não há coesão celular, as células não formam uma massa bem definida. Ocorre em todo o estomago (incluindo cárdia). É comumente encontrado em pacientes mais jovens; b) Intestinal: Definido por células neoplásicas coesas, com maior incidência ulcerativa e frequentemente encontrada no antro e na curvatura menor do estomago. A prevalência desses adenocarcinomas intestinais varia de acordo com as áreas de alto risco, onde ocorre maior desenvolvimento da infecção causado pelo *H. pylori* (Cunha, 2010).

A transformação maligna total das partes afetadas do estômago pode exigir que o hospedeiro humano tenha um genótipo particular de interleucina-1 β para causar o aumento da inflamação e uma supressão aumentada da secreção do ácido gástrico. A Figura 2 apresenta fotografias de câncer gástrico observados por endoscopia.

A patogenicidade provocada por diferentes estirpes do *H.pylori* está associada à função de alguns genes desta bactéria e respectivos oligonucleotídeos, como o cagA, vacA e ice A.

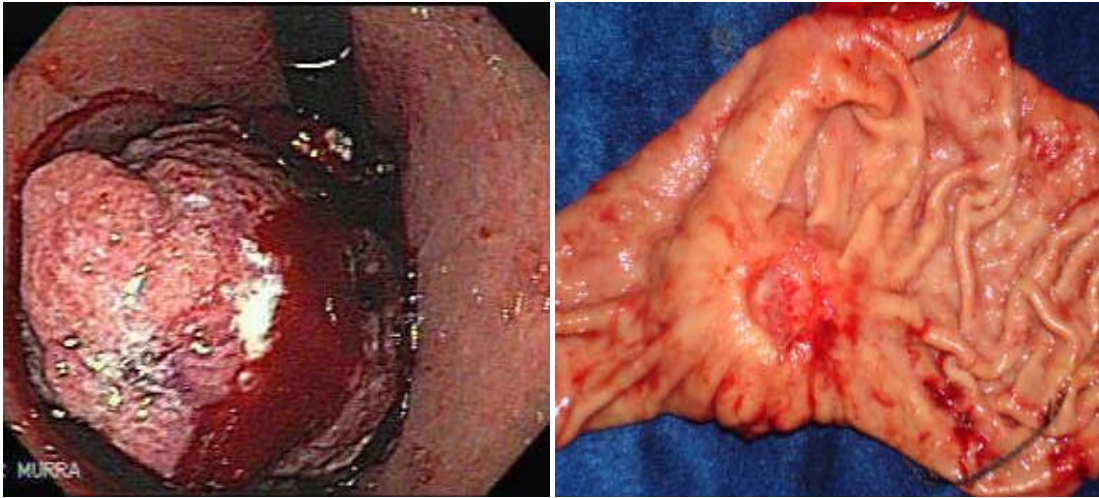


Figura 2: Câncer gástrico observado por endoscopia (El Salvador Atlas, 2000).

Pode ser que apenas uma cepa particular de *H pylori*, uma das quais é capaz de produzir a maior quantidade de inflamação, esteja especialmente associada ao risco de malignidade. O cag A (citotoxinantigenassociated) foi o primeiro gene cepa-específico identificado no *H. pylori*, fortemente associado ao risco para desenvolvimento de câncer gástrico. O gene vacA codifica a proteína VacA (vacuolatingcytotoxin) que promove a formação de vacúolos nas células epiteliais gástricas, assim como o aumento da permeabilidade celular e apoptose epitelial, conduzindo à ulceração e, conseqüentemente, ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e do câncer gástrico. Por último, o gene IceA codifica a proteína IceA – (inducedbycontactwiththeepithelium) também produzida após o contacto da bactéria com o epitélio gástrico. o gene iceA é um importante

marcador de elevada patogenicidade do *H. pylori*, estando associado ao desenvolvimento de condições gástricas pré-neoplásicas mais severas (Silva *et al*, 2011).

A infecção por *H. pylori* está associada à gastrite atrofíca crônica, e pacientes com histórico de gastrite prolongada têm um aumento de seis vezes no risco de desenvolver câncer gástrico. Curiosamente, essa associação é particularmente forte para tumores localizados no *antrum*, corpo e *fundus* do estômago, mas não parece segurar tumores originários do coração. Embora a mortalidade venha diminuindo, é um tumor agressivo, usualmente detectado em fases avançadas e com sobrevida média em cinco anos menor que 20%. Entretanto, se diagnosticado precocemente, o tratamento tem potencial curativo, com sobrevida média em cinco anos superior a 90% (Ddine *et al.*, 2012).

3.2.4. Linfoma gástrico MALT

Os linfomas não Hodgkin (LNH) compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias malignas linfocitárias cuja incidência vem aumentando nas últimas décadas, com o envolvimento extralinfonodal sendo bastante frequente, correspondendo a 40% dos casos, sendo o trato gastrointestinal (TGI) o local mais comum e o estômago o órgão mais acometido, responsável por 60% dos casos. (Costa *et al.*, 2010).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define o linfoma MALT como linfoma da zona marginal extralinfonodal do tecido linfóide associado à mucosa. Como não existe tecido linfóide no estômago normal, a associação entre o MALT gástrico e *H.pylori* foi verificada a partir da constatação de que a infecção crônica por esta bactéria estaria relacionada com aparecimento de MALT adquirido no estômago. Em 1991, Wotherspoon *et al.* identificaram, em 110 pacientes acometidos por linfoma MALT gástrico, a presença de *H.pylori* em 92% dos casos (Costa *et al.*, 2010).

O gene citotoxin-associated A (CagA), à semelhança do observado no adenocarcinoma gástrico, tem um papel no desenvolvimento do linfoma MALT por causar intensa resposta inflamatória, produção de citocinas, ativação de neutrófilos e dano ao ácido desoxirribonucleico (DNA), com instabilidade cromossômica facilitando o aparecimento de translocações. A presença da

translocação t(11;18)(q21;q21) tem sido identificada como a anomalia citogenética mais comum do linfoma MALT gástrico e sua presença pode prever uma menor taxa de resposta ao tratamento anti-*H.pylori*.

O tratamento do linfoma MALT está bem estabelecido e pode ser dividido de duas formas: nos pacientes com doença localizada e comprometimento superficial da mucosa gástrica, a erradicação do *H.pylori* parece ser a melhor opção, empregando-se antibióticos, com remissão completa entre 70-80%. Em um extremo oposto, encontram-se aqueles com doença avançada, que devem ser tratados de forma semelhante a outros linfomas nodais indolentes, através de quimioterapia e tratamento cirúrgico e radioterápico(Lima *et al.*,2014).

3.3 Métodos para Diagnóstico

Para diagnosticar a presença de *H. pylori* na mucosa gástrica existem vários métodos, classificados como métodos invasivos e não invasivos. Os invasivos utilizam a endoscopia digestiva alta para coleta de biopsia, a Reação em polimerase (PCR), o Teste de urease, histologia e cultura. Os métodos não invasivos utilizam: a Sorologia e o Teste respiratório com ureia e enteroteste.

3.3.1. Métodos invasivos

A. Cultura

A cultura é um teste utilizado para determinar a sensibilidade aos antimicrobianos e identificar o tipo de bactéria. É um procedimento de custo elevado e necessita de um laboratório especializado, empregado apenas em campos de pesquisas (SOUZA, 2017).

B. PCR

O PCR é um método utilizado para detectar a presença da bactéria através da observação de suas sequências específicas de ácidos nucleicos. Esse teste apresenta elevada sensibilidade e especificidade, pode ser feito diretamente das biopsias gástrica ou duodenal, do suco gástrico, da placa dentária, da saliva, da cultura e das fezes. Devido à necessidade de utilização de técnicas mais apuradas para obter o resultado, torna-se um procedimento de custo alto (SANTOS, 2017).

C. Histológico

Dois ou mais fragmentos de biópsia da região do corpo e antro gástrico são coletados, e através de esfregaços e cortes histológicos fixados são corados em preparações em lâminas. Nesse método, é possível identificar o estado da mucosa gástrica, já que apresenta sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da infecção (GONÇALVES, 2015).

D. Teste de urease

Método utilizado para identificar *H. pylori* através da atividade ureásica da bactéria. Um fragmento da parede do estômago é retirado e conduzido para um tubo contendo uréia e Vermelho de fenol (um indicador de pH). A urease hidrolisa a uréia em amônia e dióxido de carbono, com consequente aumento do pH. Essa reação é observada mediante a alteração da cor do meio, que passa de amarela para rosa. Quando a alteração na cor acontece dentro das primeiras 24 horas, o teste é considerado positivo (SOUZA, 2017).

3.3.2 Métodos não invasivos

A. Sorologia

Método caracterizado pela detecção de anticorpos específicos imunoglobulinas G (IgG) que podem ser encontradas em amostra de pessoas infectadas. Normalmente são realizadas pela técnica de *ELISA* (Enzyme – linked Immuno sorbent Assay). Podem acontecer falsos negativos, visto que crianças, idosos e indivíduos imunodeprimidos não desenvolvem reação imunológica contra essa infecção. O teste de *ELISA* consegue identificar as imunoglobulinas: IgM, IgA e IgG. A IgM aparece no começo da infecção quando o indivíduo não manifesta sintomas, enquanto que o IgG revela ocorrência de infecção crônica (SANTOS, 2017).

B. Teste Respiratório com uréia

Este teste também depende da atividade da urease bacteriana. O paciente ingere uma solução contendo uréia marcada ^{14}C e ^{13}C . Na presença de urease bacteriana a uréia é convertida em amônia e bicarbonato, logo é absorvida e convertida em CO_2 nos pulmões (SOUZA, 2017)

C. Enteroteste

Teste pouco conhecido, minimamente invasivo que permite extrair suco gástrico sem a necessidade de endoscopia digestiva. Neste teste, o paciente ingere uma cápsula contendo um fio no seu interior. Em seguida, o fio é retirado e o suco gástrico aderido ao fio é utilizado para testes moleculares e microbiológicos (GONÇALVES, 2015).

3.4. Estudos Epidemiológicos

A infecção por *H. pylori* é considerada como a mais prevalente entre as pessoas, afetando aproximadamente metade da população mundial em todos os continentes. A bactéria tem distribuição cosmopolita e estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infectada. Estudos apontam como agente bacteriano de infecção crônica mais comum em seres humanos. Apesar da alta prevalência e suas complicações, boa parte da população desconhece a bactéria e as possíveis consequências dessa infecção (SOUZA, 2017)

Estima-se que, após a contaminação, cerca de 10% e 20% dos indivíduos desenvolvem doenças gástricas e 1% cânceres gástricos, sendo a maior parte dos casos em pessoas que permanecem assintomáticos ao longo da vida (SOUZA, 2017).

A infecção tem maior incidência nos países em desenvolvimento e menores índices em países desenvolvidos, visto que existem diferenças socioeconômicas entre as populações urbanas que dispõem de maior nível econômico em relação a algumas populações rurais. A falta de saneamento adequado, ausência de água tratada, higiene básica, dietas pobres e superpopulação contribuem para o desenvolvimento da doença (TEIXEIRA *et al.*, 2017).

O desenvolvimento econômico do país está diretamente associada à prevalência da infecção e as doenças associadas a ela. No Brasil, a infecção pelo *Helicobacter pylori* é predominante no país, observando-se em estudos epidemiológicos realizados nas regiões sul e sudeste o mesmo quadro relatado na literatura para os países pobres e os em desenvolvimento. O que se alteram são os

fatores de risco envolvendo as condições sociais, econômicas, demográficas, características macroscópica e microscópica da endoscopia digestiva (Basílio, 2017).

No Brasil, em 2014, dados levantados apontam o número de óbitos no Brasil provocado por doenças do aparelho digestivo de 62.763. Destas mortes, 3.171 foram resultantes de úlcera gástrica, duodenal e péptica e 14.028 foram de neoplasia maligna do estômago (Souza, 2017).

A infecção é adquirida principalmente na infância, de maneira igual em ambos os sexos, sugerindo deficiência nos hábitos higiênicos e comportamentais. A infecção pode permanecer por décadas e provavelmente por toda a vida do indivíduo, a menos que seja tratada, o que determina o aumento cumulativo das taxas de prevalência nas gerações mais velhas de uma determinada população (Teixeira *et al.*, 2017).

Estudo conduzido por Xia *et al.* (2015) permitiu concluir que a infecção prevalece significativamente em trabalhadores com baixa renda familiar, estando associada ao status de escolaridade, estado civil, sintomas pépticos (vômitos, arrotos, azia e náuseas) e hábitos de vida. O estado emocional, segundo os autores, pode ter efeitos importantes sobre a infecção do *H. pylori*, embora não tenham sido investigados no estudo em questão. A via de transmissão do *H. pylori* apresenta um padrão típico e ocorre por meio do contato inter-hospedeiros, podendo ser por meio de contaminação fecal/oral ou oral/oral, e pela ingestão de alimentos ou água (Basílio, 2017).

3.5. Terapias de Erradicação do H. Pylori

As terapias de erradicação do *H. pylori* são classificadas em: Terapia de Primeira Linha, Terapia de Segunda Linha e Terapia de Terceira Linha, descritas a seguir:

A. Terapia de Primeira Linha

Esquema de terapia atualmente recomendada, incluindo um inibidor de bomba protônica, que pode ser o omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, em associação com dois antibióticos: amoxicilina 1g, claritromicina 500mg, duas vezes ao dia pelo período de 7 a 14 dias. Em indivíduos com alergia a penicilina pode-se substituir a amoxicilina por metronidazol 500mg (Niederle *et al.*, 2010).

Cerca de 80% dos indivíduos que utilizam o esquema tríplice obtêm eficácia no tratamento e apresentam poucos efeitos colaterais. Nesta mesma linha há a terapia quadrupla usado para casos de ocorrência de resistência à claritromicina, na qual se associa um inibidor de bomba protônica, que pode ser utilizado 2 vezes ao dia, bismuto 120 mg e dois antibióticos: metronidazol 500 mg e a tetraciclina 500 mg, que deverão ser ingeridos quatro vezes ao dia durante sete a dez dias. No entanto, deve-se priorizar a terapia tripla para o tratamento; caso a mesma não apresente eficácia, a terapia quadrupla pode ser utilizada como segunda linha (Santos, 2017).

B. Terapia de Segunda Linha

Composta por uma terapia tripla com associação de inibidor de bomba protônica, levofloxacino 500 mg e amoxicilina 1g pelo período de 10 dias. A terapia quadrupla é composta por inibidor de bomba protônica, um sal de bismuto 120 mg, metronidazol 500 mg e a tetraciclina 500 mg durante o período de 10 a 14 dias (Santos, 2017). No Quadro 1 estão resumidos os esquemas para tratamento da segunda linha de terapia (Hunt *et al*, 2010).

Quadro 1 – Opções de tratamento

ESQUEMAS	MEDICAMENTOS	DURAÇÃO
1	IBP + bismuto + tetraciclina + metronidazol	10-14 Dias
2	IBP + amoxicilina + levofloxacina	10 Dias
3	IBP + furazolidona + tetraciclina + bismuto	10 Dias
4	IBP + furazolidona + levofloxacina	10 Dias
5	IBP + amoxicilina + claritromicina	7 Dias
6	IBP + amoxicilina + levofloxacina	10 Dias
7	IBP + amoxicilina + levofloxacina	10 Dias

Fonte: Hunt *et al*, 2010.

C. Terapia de Terceira Linha

Nesta terapia é necessário fazer o teste de sensibilidade antimicrobiana para identificar qual antibiótico deve ser utilizado. As terapias de terceira linha são utilizadas somente após falhas dos tratamentos de primeiras e segundas linhas (Santos, 2017).

Os seguintes tratamentos podem ser empregados para a terceira linha de terapias: 1) IBP + amoxicilina + levofloxacina durante 10 dias; 2) IBP + amoxicilina + rifabutina durante 10 dias ; 3) IBP + furazolidona + levofloxacina durante 7-10 dias (Hunt *et al*, 2010).

D. Terapias em Crianças e Adolescentes

No Quadro 2 estão resumidos os esquemas para tratamento da primeira linha de terapia para crianças e adolescentes.

Quadro 2: Opções de tratamento em crianças e adolescentes.

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

Fonte: adaptado de Jones *et al.*, 2017; Malfertheiner *et al.*, 2016; Coelho *et al.*, 2018; Machado *et al.*, 2008; Hong *et al.*, 2012 apud GAMA, 2018.

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. Caso haja falha na terapia de primeira linha, o tratamento de resgate (segunda ou terceira linhas) deve ser individualizado, considerando a sensibilidade bacteriana aos antibióticos, a idade da criança e as possibilidades de antimicrobianos disponíveis (Gama, 2018).

No Quadro 3 estão resumidos os esquemas para tratamento da segunda ou terceira linha de terapia quando da falha da terapia tripla padrão.

Quadro 3: Terapias recomendadas para regime de segunda ou terceira linha quando da falha da terapia tripla padrão.

Recomendado	Medicamento	Dose	Duração
Terapia tripla a base de levofloxacino	IBP Amoxicilina Levofloxacino	Dose completa em 12/12 h 1,0 g em 12/12 h 500 mg em 24/24 h	10-14 Dias
Terapia Quadrupla a base de bismuto	IBP Bismuto Tetraciclina Metronidazol	Dose completa em 12/12 h 120 mg em 6/6 h ou 240 mg 12/12 h 500 mg em 6/6 h 400 mg em 8/8 h	10-14 Dias

Fonte: COELHO, 2018.

* Dose completa: omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, dexlansoprazol 60 mg, ou esomeprazol 40 mg. ** Cloridrato de tetraciclina, se não disponível, pode ser substituído por doxiciclina 100 mg em 12/12h (Coelho, 2018)

No Quadro 4 estão resumidos os tratamentos de segunda ou terceira linha, quando ocorre falha do primeiro regime.

Quadro 4: Regime de segunda ou terceira linha, quando falha o primeiro regime.

Recomendado	Medicamento	Dose	Duração
Terapia Quadrupla com furazolidona	IBP Amoxicilina Furazolidona Bismuto	Dose completa em 12/12 h 1,0 g em 12/12 h 200 mg em 12/12 h 240mg em 12/12 h	10-14 Dias
Terapia Quadrupla com levofloxacino e bismuto	IBP Bismuto Levofloxacino Amoxicilina	Dose completa em 12/12 h 240 mg em 12/12 h 500 mg em 24/24 h 1,0 g em 12/12 h	14 Dias
Terapia Tripla Padrão com Claritromicina	IBP Claritromicina Amoxicilina	Dose completa em 12/12 h 500 mg 12/12 h 1,0 g 12/12 h	14 Dias

Fonte: COELHO, 2018.

* Doxiciclina 100 mg em 12/12 h pode substituir a amoxicilina. Taxas de erradicação próximas a 80%. Dose completa: omeprazol 20 mg, lansoprazol 60 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg, dexlansoprazol 60 mg, ou esomeprazol 40 mg (Coelho, 2018)

Os probióticos estão sendo estudados como tratamento alternativo de infecções gastrointestinais ou complemento aos antibióticos. Os probióticos são definidos como suplemento alimentar à base de microrganismos vivos, que afetam benéficamente o organismo humano e proporcionando balanço

microbiano. Há interesse especial em probióticos para tratamento da infecção por *H. pylori*, uma vez que desempenha papel crucial na patogênese da gastrite e úlcera péptica em adultos (Vomero & Colpo, 2014).

A terapia tripla padrão, inibidor da bomba de prótons (PPI) + amoxicilina (AMX) + claritromicina (CLR), é considerada o tratamento empírico de primeira linha em áreas de baixa resistência CLR. Quando a resistência regional à CLR é alta, considerando 15% da população como a beira, recomenda-se a terapia quádrupla não-bílica com PPI + AMC + metronidazol (MTZ) + CLR. Em todos esses casos, uma terapia quádrupla de bismuto pode ser usada como alternativa e é recomendada como tratamento de primeira linha em áreas com alta resistência CLR-MTZ dupla. A resistência a antibióticos está levando a estimativas crescentes de falhas no tratamento, como demonstrado pela taxa de elevação das cepas resistentes ao CLR que atingiu de 40 a 50% em algumas áreas do mundo (Thung *et al.*, 2016).

Dados da literatura sugerem que alguns probióticos associados à antibióticoterapia podem melhorar a taxa de erradicação do *H.pylori* e, além disso, podem reduzir efeitos colaterais deletérios devido à terapia antimicrobiana, como náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal, inchaço e distúrbio do paladar que ocasionalmente são responsáveis pela retirada do tratamento. Estudos em humanos indicam que os probióticos melhoram um pouco a taxa de eliminação no tratamento contra *H. pylori*, sendo útil para diminuir a carga bacteriana e provavelmente melhorar sintomas dispépticos. Assim, a ingestão de 10^{11} CFU/dia de bactérias de ácido láctico é recomendada. O melhor indicador documentado entre as aplicações clínicas dos probióticos é a redução dos efeitos colaterais associados com antibióticos. (Vomero; Colpo, 2014).

O papel da administração da cepa *Lactobacillus* no tratamento da infecção por *H.pylori* e na prevenção de efeitos colaterais da terapia antimicrobiana tem sido bem documentado. A suplementação desses probióticos pode reduzir diretamente a taxa de crescimento do *H.pylori* e a colonização de *H.pylori*. Em um ensaio prospectivo, randomizado e controlado por Ojetti *et al.*, adicionando um probiótico (*L. reuteri* 1×10^8 CFU por 14 dias) à terapia de segunda linha baseada

em levofloxacina mostrou uma taxa de erradicação adicional de 20% em comparação apenas com o tratamento antibiótico, seguido de uma redução consistente de sintomas como diarreia e náusea. Um estudo envolvendo quatorze pacientes infectados com *H. pylori* e que receberam *L. acidophilus* (108 CFU) durante três semanas, mostrou que o probiótico foi capaz de inibir o crescimento de *H. pylori* em 64% dos voluntários (Vomero; Colpo, 2014).

4. ATENÇÃO FARMACÊUTICA EM CASOS DE GASTRITE CAUSADOS POR H. PYLORI

O farmacêutico tem como principal função promover a atenção farmacêutica em que é responsável pelos cuidados associados aos medicamentos, com o objetivo de alcançar resultados que melhorem a qualidade de vida dos pacientes. (Fonseca et al. , 2010).

Para obter eficácia no tratamento da infecção é necessário que o profissional farmacêutico trabalhe em conjunto com o paciente e outros prestadores de serviços da saúde para prevenir a doença, avaliar, monitorar, e iniciar o uso de medicações garantindo que a farmacoterapia sejam seguras e eficazes. O baixo índice de adesão ao tratamento é a principal causa para a falha terapêutica. A falta de esclarecimento sobre os possíveis efeitos colaterais que podem apresentar durante o uso do medicamento resulta suspensão do mesmo por parte do paciente e, conseqüentemente, acaba apresentando resistência ao medicamento por uso indevido ou insuficiente. Outro fator relevante é a ingestão de medicamentos de forma descontrolada que favorece a multiplicação dos microorganismos na presença de concentrações dos fármacos utilizadas no tratamento da infecção. Em razão disso, os indivíduos contaminados permanecem com a bactéria e tem a possibilidade de desenvolver complicações decorrentes da infecção, tornando um grande problema para saúde pública (Santos, 2017).

A atenção farmacêutica em drogarias e/ou consultórios farmacêuticos tem como objetivo sanar duvida e esclarecer sobre a forma de uso dos medicamentos, explicar sobre os efeitos colaterais e outras informações importantes ao tratamento e promover uma educação sanitária para controlar essa doença. Também deve ser esclarecido ao paciente que a mesma não tem caráter de diagnóstico

medico, mas um propósito de assegurar o aumento da eficácia dos tratamentos farmacológicos (Fonseca *et al*, 2010).

Outra forma de orientar o paciente é com a presença de um farmacêutico no ato da dispensação dos medicamentos oferecendo folhetos informativos contendo informações básicas a respeito dos cuidados que se deve ter com o estomago e contendo posologia dos medicamentos. Deste modo, estes folhetos terão caráter de educação útil. (SILVA *et al*,2004). Um bom esquema medicamentoso para erradicação do *H.pylori* aliado a uma educação sanitária de qualidade, prestada por profissionais da saúde qualificados, deve pelo menos atingir um índice de erradicação por volta de 80% a 90%”. (MATTOS,2002 apud SILVA *et al*,2004).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base no presente estudo pode-se concluir que a erradicação da infecção por *H. pylori* é importante devido à sua alta prevalência e implicações em outras doenças, como a gastrite, a úlcera e até o adenocarcinoma gástrico. Combinações de agentes antissecretórios e agentes antimicrobianos foram propostas como terapia de primeira linha ou segunda linha para seu tratamento. Além disso, embora o uso clínico de medicamentos alternativos ainda não tenha sido avaliado, probióticos podem ter o potencial de fornecer efeito aditivo ou sinérgico contra *H. pylori*. Sendo assim, é imprescindível que haja uma orientação dos farmacêuticos juntamente com os médicos aos pacientes sobre a importância da adesão ao tratamento farmacológico, cumprindo com os períodos, horários e dosagens prescritas, além de ingestão de alimentos saudáveis e hábitos higiênicos. Portanto, percebe-se a importância da atenção farmacêutica para se alcançar a qualidade de vida dos pacientes que buscam esclarecimentos nas drogarias, visto que o profissional farmacêutico estará apto para acompanhar a farmacoterapia completa e de qualidade, analisando resultados clínicos e laboratoriais dos pacientes.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbosa, J A ; Schinonni , M I. *Helicobacter pylori*: Associação com o câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. R. Ci. Med. Biol., v.10, n.3, p.254-262, 2011.

Basílio, ILD. *Helicobacter pylori* em indivíduos procedentes de Campina Grande e com queixas dispépticas referenciados para endoscopia digestiva em serviço público. 76f. Tese (Doutorado), Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal., RN. 2017.

Bonacorsi C. Atividade anti-*Helicobacter pylori* e potencial antioxidante de espécies vegetais do Cerrado brasileiro. Tese (Doutorado), 216f. , Universidade Estadual de São Paulo, Araraquara, SP. 2009.

Costa, RO. ; Hallack N, Abrahão E.;Chamone, DAF. ; Aldred, VL. ; Pracchia, LF.;Pereira,J. Linfoma não Hodgkin gástrico. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* Vol .32 ,no.1 , 2010.

Coelho, LGV et al . IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por *Helicobacter pylori*. São Paulo. 2018.

Cunha, ARB. Cancro gástrico e *Helicobacter pylori*. Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/Universidade do Porto, Porto, Portugal. Tese (Mestrado), p. 3-27. 2010

Ddine, LC; Charif, CD; Rodrigues, CCR; Kirsten, VR; Colpo, E. Fatores associados com a gastrite crônica em pacientes com presença ou ausência do *Helicobacter pylori*. *ABCD Arq Bras Cir Dig.*, v.25(2), p.96-100, 2012.

De Faria, GE; Salvi , K; Cortês, PP ; Passos, MAT ; Ferraz, AH. *H. pylori* e câncer gástrico. *Revista de Saúde.* V.8, n.1, SUPLEMENTO 88, p. 1, 2017.

EL Salvador Atlas- Gastrointestinal vídeo Endoscopy. Disponível em: <https://www.gastrointestinalatlas.com/index.html>. Acesso em 07 agosto de 2019.

Fialho, AMN. Estudo da transmissão intrafamiliar do *Helicobacter pylori* em uma comunidade de baixa renda em Fortaleza, Ceará. Universidade Federal Do Ceará, Fortaleza. Dissertação (Pós-Graduação) p. 13-77. 2012.

Fock KM, Ang TL. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in Asia. *J Gastroenterol Hepatol.* , v.25, p.479–486, 2010.

Fonseca, CHM; Costa, JM; Castro, FJ; Oliveira, IBB; Varavallo, MA. ATENÇÃO FARMACÊUTICA AO PACIENTE PORTADOR DE ÚLCERA PÉPTICA CAUSADA POR *Helicobacter pylori*. Revista Científica do ITPAC V.3, n.4 p.14-26. Universidade Federal do Tocantins. 2010.

Jyh-Chin Yang ;Chien-Wei Lu, ; Chun-Jung Lin, Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. World J Gastroenterol. v.20(18), p. 5283–5293, 2014.

Guerra PR, Detecção do gênero *Helicobacter* em fragmentos de biopsia gástrica de cães e gatos. Dissertação (Mestrado), 71f. , Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS. 2014.

Gonçalves, MHRB. Análise da associação dos marcadores CagT, LEC e OipA funcional e não funcional do *Helicobacter pylori* em afecções gástricas. Fortaleza. Universidade Federal do Ceará. Tese (Pós-Graduação), p. 14-5. 2015.

Gama, MCFLR. Tratamento da infecção pelo *HelicobacterPylori* em Crianças e Adolescentes. Universidade Federal de Minas.. Monografia (Pós-Graduação), p.14-71. 2018.

Hunt, RH; Xiao, SD; Megraud, F; Leon- Barua, R; Bazzoli, F; van der Merwe, S; Coelho, LGV; Fock, M; Fedail, S; Cohen, H; Malfertheiner, P; Vakil, N; Hamid , S; Goh , KL; Wong, BCY; Krabshuis , J; Le Mair, A. . *Helicobacter pylori* nos países em desenvolvimento. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines. P. 2-14. 2010.

Kasper, D L.; Fauci, A S. Doenças infecciosas de Harrison. In: ATHERTON, J. C.; BLASER, M. J. Infecções por *Helicobacter pylori*. Porto Alegre: Artmed, p. 454-458, 2015. Cap. 56.

Lima ,KS ; Albuquerque, W; Arantes ,VN. ; Drummond- Lage, AP;- Coelho, LG. V. *Helicobacterpylori* and t(11;18) (q21;q21) translocation in gastric malt lymphoma. *Arq Gastroenterol* , v. 51 , no. 2, p.84-90, 2014.

Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain CA, Atherton J, Axon AT, Bazzoli F, Gensini GF, Gisbert JP, Graham DY, Rokkas T, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. V.61, p.646–664, 2012.

Nierdele, R; Moreira, AC. O perigo pode estar no estômago: *Helicobacter pylori* – Aspectos Epidemiológicos, Patológicos, de Tratamento e Preventivos. *Revista Contexto & Saúde*. V.10, p.59-66. 2010.

Ojetti , V.; Bruno, G.; Ainora, M. E., et al. Impact of *Lactobacillus reuteri* supplementation on anti-*Helicobacter pylori* levofloxacin-based second-line therapy. *Gastroenterology Research and Practice*, p. 740381, v.2012. 2012.

Santos, FG. Farmacoterapia na erradicação da infecção por *Helicobacter pylori*. GOVERNADOR MANGABEIRA – BA. Monografia (Bacharelado). Faculdade Maria Milza, p.14-58. 2017.

SILVA, MR.; OLIVEIRA, C; Rodrigues-SP; CARVALHO, L. Genotipagem do *Helicobacter pylori* no Carcinoma Gástrico e Gastrite Crônica. *J Port Gastrenterol.* ,vol.18 , no.5 , p.218-225, Lisboa , 2011.

Silva, LBL; Gonçalves TM; Alencar, JS; Nunes, PS; Vasconcellos, ACA; Santana, DP. Atenção farmacêutica a pacientes com gastrite *Helicobacter pylori* positivo. *Infarma – Ciências Farmacêuticas*, v.16, p.72-75. Pernambuco. 2004.

Silva, DA. Screening de Produtos Naturais com potencialidade para tratamento de doenças ocasionadas por *Helicobacter pylori*: Um Estudo in vitro e in silico. Campo Mourão. Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Dissertação. Universidade Tecnológica Federal do Paraná, p. 16-108. 2015.

Souza, EC. *Helicobacter pylori*: Infecção pela bactéria e qualidade de vida. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Medicina de Marília, p.13-46. 2017.

Talarico, S. et al. Pediatric *Helicobacter pylori* Isolates Display Distinct Gene Coding Capacities and Virulence Gene Marker Profiles. *J. Clin. Microbiol.*, v. 47, n. 6, p. 1680–1688, 2009.

Teixeira, TF.; Souza, IKF ; Rocha , RD. R. *Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento . *Percurso Acadêmico*, Belo Horizonte, v. 6, n. 12, jul./dez. , p.481-504,2016.

Thung, I.; Aramin, H.; Vavinskaya, V., et al. The global emergence of *Helicobacter pylori* antibiotic resistance. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. V.43(4):514–533, 2016.

Vale, FF, Vítor, JM. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol.* V.138, p.1–12, 2010.

Yuan-Chuen, Wang. Medicinal plant activity on *Helicobacter pylori* related diseases. *World J Gastroenterol.* v. 20(30), p. 10368–10382, 2014.

VOMERO, ND; COLPO, E. Cuidados nutricionais na úlcera péptica. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* V.27(4), p.298-302, 2014.

XIA, P.; MA, M.F.; WANG, W. Status of *Helicobacter pylori* Infection among Migrant Workers in Shijiazhuang, China. *Asian Pacific J Cancer Prev*; 13,p. 1167-70, 2012.