Júlio Carlos Pereira-Lima

Gastrite associada ao Helicobacter pylori e dispepsia não-ulcerosa. Uma contribuição ao seu estudo.

Dissertação apresentada
ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica,
da Faculdade de Medicina
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul,
para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Luiz Pereira-Lima

Porto Alegre, 1993.

Este trabalho é dedicado

a meu pai, meu grande e eterno professor e amigo.
Razão de minha vocação.

a Júlia, meu amor,
com meu perdão pelas horas que lhe tirei.

a meu irmão Alexandre (in memoriam),
como gostaria que estivesse aqui.

A quem há que agradecer:

Ao Prof. Luiz Pereira-Lima, meu orientador e meu irmão. Dono de uma cultura médica, inteligência, sagacidade e tenacidade invejáveis. Meu irmão sempre foi para mim um exemplo e uma meta a ser atingida desde minha infância. É motivo de orgulho e um privilégio para mim poder conviver com ele. Dificilmente se sai de seu convívio sem se ter aprendido algo ou em Medicina ou para a vida. A ele, o meu imenso agradecimento por tudo que tem feito por mim nesses anos todos.

Ao Prof. João Grigoletti Scholl, pelo auxílio e paciência na leitura das lâminas. Sem ele, a feitura deste trabalho não teria sido possível. Seus méritos como professor, suas inexcedíveis qualidades de patologista são reconhecidos por todos aqueles que, com ele, têm o privilégio de conviver.

À minha primeira mestra, a incentivadora constante, a quem devo minha cultura fora da área médica, à minha mãe.

Ao Prof. Ellis D'Arrigo Busnello, meu cunhado, pelo estímulo constante à minha produção intelectual. O Prof. Busnello é um louvável exemplo de dedicação à Universidade e, em especial, à Pós-graduação. Esta, sem ele, certamente, não seria o que é.

À Profa. Sídia Jacques, pelo auxílio na parte estatística e pelo carinho com que recebeu seu ex-aluno.

Ao Prof. Jorge Gross, um objetivo a ser buscado e um modelo a ser seguido.

Ao Prof. Franz Rainer Alfons Semmelmann, meu sogro, o meu agradecimento pelo incentivo a minha carreira e, mais ainda, pela dedicação e patriotismo com que trabalha para a construção do país de seus filhos.

À minha avó, que aos 97 anos permanece fantasticamente lúcida e ativa. A ela, que auxiliou a educar-me, pertence certamente uma parcela deste trabalho.

À minha irmã Maria Virgínia, que esteve ao meu lado nos momentos que precisei.

Aos meus colegas da Central de Endoscopia da Santa Casa (ISCMPA), em nome do Dr. João Batista Pinheiro, da enfermeira Neusa Picetti, da funcionária Marta e da secretária Rosângela, pela compreensão, auxílio e lealdade nas boas e más horas, o meu sincero agradecimento.

A parte datilográfica e a escolha dos caracteres deve-se à Dra. Luiza Lydia Cavicchiolo. A ela o meu agradecimento.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 1

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo principal 5

2.2 Objetivos secundários 5

3. O HELICOBACTER PYLORI

3.1 Histórico 6

3.2 Aspectos microbiológicos 8

3.2.1 Morfologia 8

3.2.2 Sobrevivência no meio ácido 8

3.2.3 Transmissão da infecção 10

3.2.4 Dinâmica da infecção 11

3.2.5 Fatores de patogenicidade 12

3.3 Resposta do hospedeiro ao Helicobacter pylori 19

3.4 Métodos diagnósticos 20

3.4.1 Cultura 20

3.4.2 Histologia 21

3.4.3 Teste da uréase 22

3.4.4 Testes respiratórios 23

3.4.5 Sorologia 24

3.4.6 Reação em cadeia da polimérase 25

3.5 Epidemiologia 26

4. A GASTRITE

4.1 Conceito 30

4.2 Classificações 31

4.2.1 Classificações histológicas 31

4.2.2 Classificação endoscópica 37
4.3 Gastrite e Helicobacter pylori: evidências de uma associação causal 39
4.4 Morfologia da gastrite associada ao Helicobacter pylori 41
4.4.1 Histologia 41
4.4.2 Endoscopia 42
4.5 Afecções associadas à gastrite por Helicobacter pylori 43
4.5.1 Úlcera duodenal 43
4.5.2 Úlcera gástrica 45
4.5.3 Neoplasia gástrica 46
5. MATERIAIS E MÉTODOS
5.1 Definição de termos 48
5.2 Pacientes 49
5.3 Grupo controle 51
5.4 Endoscopia 52
5.5 Avaliação histopatológica 53
5.6 Avaliação estatística 54
6. RESULTADOS 55
7. DISCUSSÃO
7.1 Dispepsia 63
7.2 Pacientes 67
7.3 Diagnóstico da gastrite e detecção do Helicobacter pylori 69
7.4 Helicobacter pylori e dispepsia não-ulcerosa 74
8. CONCLUSÕES 86
9. RESUMO 87
10. SUMMARY 88
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS 89
ANEXOS 128

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Métodos diagnósticos para detecção do Helicobacter pylori 25

Quadro 2 - Principais classificações de gastrite 36

Quadro 3 - Critérios diagnósticos da DNU 50

Quadro 4 - Origem dos pacientes do grupo controle 51

Quadro 5 - Diagnóstico endoscópico em 97 casos de gastrite antral 60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais características que distinguem o Hp do gênero Campylobacter 16

Tabela 2 - Outras bactérias do gênero Helicobacter 17

Tabela 3 - Propriedades das espécies do gênero Helicobacter 18

Tabela 4 - Prevalência do Hp na população assintomática de diferentes países 29

Tabela 5 - Freqüência de gastrite, Hp e gastrite endoscópica em pacientes com DNU e controles 57

Tabela 6 - Atividade da gastrite x DNU 58

Tabela 7 - Densidade de Hp em controles e pacientes com DNU 59

Tabela 8 - Estudos onde foi feita terapêutica anti-Hp (bismuto coloidal) na DNU 84

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Associação entre densidade de Hp e presença de folículos linfóides 61

Gráfico 2 - Distribuição da freqüência de Hp em relação à idade 62

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Classificação de Sydney 117

Figura 2 - Tradução da Classificação de Sydney 118

Figura 3 - Gastrite endoscópica erosivo-elevada leve do antro 119

Figura 4 - Gastrite endoscópica erosivo-elevada leve do antro 120

Figura 5 - Gastrite endoscópica eritêmato-exsudativa moderada do antro 121

Figura 6 - Gastrite endoscópica eritêmato-exsudativa severa do andro 122

Figura 7 - Gastrite crônica 123

Figura 8 - Gastrite crônica com atividade severa 124

Figura 9 - Gastrite crônica com atividade leve 125

Figura 10 - Presença de H. pylori no muco superficial e nas criptas 126

Figura 11 - Presença de H. pylori na luz de criptas 127

ANEXOS

Anexo 1 - Instrumento para entrevista do paciente 128

Anexo 2 - Instrumento utilizado para o diagnóstico histológico de gastrite 130

1. INTRODUÇÃO

A primeira menção na literatura médica a respeito de gastrite se deve, segundo Schindler (198), a Stahl, em 1728. Em 1808, Broussais (cit. em 198) estimulou bastante o estudo das gastrites fundamentado em observações de necrópsia. Chegou mesmo a avançar a teoria de que a gastrite se constituía na base de todas as manifestações gastrintestinais, independentemente da severidade das mesmas. As grandes alterações gástricas por ele vistas à necrópsia e interpretadas como sinais de inflamação foram provadas ser dependentes de fenômenos pós-mortem. A reação a essa revelação levou a expressão gastrite ao descrédito na classe médica. Faber (cit. em 198), injetando solução de formol na cavidade peritoneal imediatamente após a morte, obtinha a fixação do estômago antes de as alterações cadavéricas se desenvolverem. Reuniu as suas inúmeras observações sobre gastrite no livro "Gastritis and Its Consequences" publicado em 1935 e que Villardel (248) considerou como um verdadeiro marco da moderna Gastroenterologia. Concluiu o autor escandinavo que a gastrite era uma das mais freqüentes e importantes doenças do ser humano. Konjetzny (cit. em 198), baseado em peças cirúrgicas, tornou-se um dos grandes entusiastas a respeito das gastrites em geral. Ele observou, por exemplo,que nos estômagos ressecados por úlcera, havia muitas erosões com sinais inflamatórios. Pareceu então a esse cirurgião e patologista que a "gastrite erosiva" era o estágio inicial da gastrite crônica sobre a qual se desenvolveria mais tarde a úlcera péptica. Essas observações, em total discordância com os achados endoscópicos de então, levaram a equívocos similares àqueles de Broussais (cit. em 198). Indubitavelmente, se deve a Schindler (199) um novo e excepcional alento ao estudo das gastrites ao desenvolver o método endoscópico no diagnóstico das doenças gástricas, em 1937.

Tendo a endoscopia gradualmente se tornado um método universalmente aceito para o diagnóstico de gastrite, houve uma necessidade de comparar os achados macroscópicos com as alterações histológicas da mucosa gástrica. Tomenius (231), na Suécia, desenvolveu uma pinça adaptada

ao gastroscópio flexível, e Wood (260), na Austrália, um tubo flexível que possibilitou a feitura de biópsia às cegas do estômago. A partir daí houve uma série de aperfeiçoamentos nos endoscópios, facilitando o seu uso não apenas como método propedêutico, mas como instrumento de pesquisa. Se excetuarmos Wood e col. (260) que afirmam que a aceitação por clínicos e cirurgiões da gastrite crônica, como uma entidade mórbida real com sinais e sintomas específicos, é essencial para o exercício eficiente da Medicina, os autores em geral não observaram qualquer relação entre sintomas e achados endoscópicos da gastrite, e entre esses e o estudo histológico da mucosa gástrica. Esses fatos novamente fizeram a expressão gastrite cair no descrédito, a ponto de alguns autores acharem que, com poucas exceções, o estudo da gastrite tinha pouca significação clínica. (17)

A gastrite crônica tem sido assim, do ponto de vista de diagnóstico e significação clínica, objeto de interesse cíclico por parte dos investigadores. Em geral, o desenvolvimento de um método de diagnóstico era seguido por uma onda de entusiasmo, arrefecida, entretanto, quando uma maior experiência se desenvolvia com o problema em estudo.

Realmente as grandes dúvidas sobre a significação clínica da gastrite se centraram em geral na ausência de uma correlação entre os dados histológicos e o quadro clínico. Acrescente-se a tudo as várias conotações do termo gastrite. O radiologista, durante largo espaço de tempo, fazia o diagnóstico de gastrite na base do tamanho das dobras de mucosa, bem como na "secura" da mesma. Na ausência de uma úlcera demonstrável radiológica ou endoscopicamente, mas com "aspecto endoscópico de gastrite", o paciente era diagnosticado como portador de gastrite crônica. O próprio conceito histológico de gastrite era considerado variadamente pelos autores. Palmer (162), por exemplo, considerou como fundamental na conceituação de gastrite alterações na mucosa glandular; Deutsch (cit. em 17) julgava essencial a infiltração linfocitária na junção da camada basal da mucosa com a "muscularis mucosae". O clínico, em face de um paciente "dispéptico" sem úlcera demonstrável ao estudo radiológico e sem um exame endoscópico, muitas vezes estabelece o diagnóstico de gastrite. E, finalmente, o diagnóstico de gastrite é feito em pacientes com dispepsia funcional.

O termo dispepsia deriva do grego, significando literalmente "má digestão" (dys = mau, má; peptein = cozinhar, digerir). Entretanto, a palavra dispepsia não é usada com tal significado. Na realidade, mais de 20 definições sobre esse termo já foram propostas, algumas incompatíveis entre si e, até mesmo, diametralmente opostas (36). O termo dispepsia é geralmente usado pelos médicos para descrever qualquer sintoma relacionado à região epigástrica: dor leve ou desconforto, sensação de plenitude, pirose, náusea, eructações e, às vezes, até halitose (36). Mas existem definições mais amplas ainda, como a de Knill-Jones (103), que define dispepsia como qualquer sintoma referente ao tubo digestivo, exceto sangramento e icterícia. Na literatura nacional é mais usado como sinônimo de sintomas não dolorosos supostamente referentes ao estômago - síndrome hipostênica (170). Na literatura de língua inglesa pode significar apenas dor típica de úlcera (219).

A dispepsia não-ulcerosa seria a síndrome na qual os pacientes teriam os sintomas acima citados (dor, plenitude, pirose, náuseas, vômitos, eructações) sem apresentar úlcera péptica, caso o termo fosse considerado literalmente. Na realidade, o termo é usado para designar aqueles pacientes que apresentam sintomas referentes ao trato digestivo superior e que não apresentam nenhuma entidade anatomopatologicamente definida à investigação, exceto gastrite (222). Dispepsia não-ulcerosa (DNU) não é o único termo utilizado para essa situação. Na literatura, diversos outros termos podem ser encontrados: dispepsia Rx-negativa, síndrome pseudo-ulcerosa, irritabilidade piloro-duodenal, dispepsia funcional, dispepsia nervosa (222) e esofagogastroduodenopatia psicogênica. (168)

Embora pouco compreendida e até mesmo pouco estudada, a magnitude da dispepsia não-ulcerosa é impressionante. Sua prevalência varia de 16 a 30% da população (8,105), com uma incidência anual ao redor de 1% (14). Entretanto, os critérios utilizados para o diagnóstico de dispepsia não-ulcerosa nesses três estudos (8,14,105) são bastante liberais, talvez exagerando a sua prevalência na população. A prevalência real da dispepsia não-ulcerosa provavelmente se situa ao redor dos 15 a 20%, como visto em dois recentes estudos populacionais, um americano (223) e outro norueguês (7). Os pacientes com dispepsia não-ulcerosa vistos em hospitais ou

consultórios não parecem representar a população total dos pacientes com dispepsia não-ulcerosa (230). Esta rivaliza com a síndrome do cólon irritável na freqüência de consultas ao gastroenterologista, ambas contando com 50 a 70% dos pacientes examinados. (229)

A etiopatogenia da DNU é desconhecida, podendo até ser parte do espectro da úlcera péptica. Vários mecanismos fisiopatológicos foram propostos, mas nenhum deles mostrou-se definitivamente responsável pela doença. A secreção ácida é normal nesses pacientes (222), não sendo observada maior sensibilidade da mucosa à secreção cloridro-péptica (62), nem maior freqüência de refluxo duodeno-gástrico em relação a controles (168). Alterações de motilidade também foram investigadas nessa síndrome, entretanto estas ocorrem em torno da metade dos pacientes, e, quando ocorrem, não apresentam correlação temporal com os sintomas (168). Fatores psicológicos foram responsabilizados, entretanto carecem de evidências cientificamente convincentes. (168)

A descoberta do Helicobacter pylori (Hp), uma bactéria gram-negativa, no estômago de pacientes com gastrite, por Warren e Marshall em 1982 (253), reacendeu o interesse pelo estudo das gastrites, em geral, como entidade envolvida na gênese da dispepsia não-ulcerosa. A gastrite por Helicobacter pylori também foi associada ou considerada responsável pela úlcera péptica e pelo câncer de estômago. (41,73)

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

- Determinar, através de um estudo de caso-controle, se a gastrite por Hp está envolvida na etiologia da DNU.

2.2 Objetivos Secundários

- Determinar se existe associação entre gastrite por Hp e algum subtipo de DNU.

- Averiguar se existe relação entre atividade da gastrite por Hp e sintomas.

- Avaliar a relação microscopia e macroscopia (endoscopia) no diagnóstico das gastrites.

- Verificar o grau de participação do Hp nas gastrites em nosso meio, bem como sua freqüência em uma população assintomática de baixa renda.

3. O Helicobacter pylori

3.1 Histórico

O conhecimento da presença de bactérias no estômago não é novo. No final do século XIX, Bottcher relatou a presença de bactérias no estômago humano, e Bizzozero, a presença de organismos espiralados no estômago de animais (cit. em 11). Na primeira metade deste século, vários autores descreveram a presença de "espiroquetas" no estômago humano. Doenges detectou-as em 43% das peças de gastrectomia (ou por úlcera, ou por câncer), mas não relacionou os organismos a qualquer doença gástrica (cit. em 40). Palmer, utilizando-se de biópsias gástricas por aspiração, não conseguiu demonstrar a presença de espiroquetas em mais de 1.000 fragmentos coletados (161), atribuindo os resultados anteriores da literatura à contaminação das peças (161). Em 1975, Steer e Colin-Jones publicaram o achado de bactérias espiraladas na mucosa gástrica, em pacientes com úlcera. A cultura dos fragmentos das biópsias resultou no crescimento de Pseudomonas aeruginosa, confirmando tratar-se de contaminação do fragmento de biópsia posto em cultura por essa bactéria proveniente do endoscópio. Numa revisão das fotografias daquela publicação, observaram os autores que as bactérias eram espiraladas, tratando-se provavelmente de Helicobacter pylori. (22,41)

Apenas em 1983, Warren e Marshall (253) registraram a presença de bacilos em contato direto com o epitélio gástrico em biópsias de pacientes com úlcera duodenal e "gastrite antral". Noutro trabalho, os mesmos autores (135) descreveram que os métodos de cultura daquelas bactérias eram semelhantes aos do gênero Campylobacter. Pelo local onde fora achado pela primeira vez, o piloro, e pela semelhança do tipo de cultura utilizado, passaram a chamar o organismo de Campylobacter pyloridis. (135)

Em 1987, o nome de espécie pyloridis foi trocado para pylori,

por ser esta a designação gramaticalmente correta em latim, tratando-se de taxonomia de bactérias (4).

Subseqüentemente, a identificação da seqüência do RNA, o tipo de flagelo, propriedades enzimáticas (uréase) demonstraram que a bactéria acima não pertencia ao gênero Campylobacter (22). Por sua forma helicoidal, um novo gênero de bactérias foi criado, surgindo o nome Helicobacter pylori (67). Este gênero hoje é acrescido de várias outras espécies, no homem e em animais (114).

Desde que foi redescoberto, há 11 anos (253), esse organismo foi implicado num incrível catálogo de doenças do tubo digestivo alto: as gastrites, as úlceras duodenais e gástricas, a dispepsia não-ulcerosa e até mesmo o câncer de estômago. (29)

3.2 Aspectos Microbiológicos

3.2.1 Morfologia

O Helicobacter pylori (Hp) é um bacilo microaerófilo Gram negativo, não-esporulado, móvel, curvo, em forma de S ou U, com 4 a 6 flagelos em um dos pólos. Os flagelos são estruturas complexas, revestidas por uma bainha e apresentando bulbos em suas extremidades similares àqueles visto no gênero Vibrio (13). O revestimento dos flagelos distingue essas bactérias daquelas do gênero Campylobacter (11,13). Essa bainha de revestimento parece essencial para a estabilidade do "core" flagelar no meio ácido, evitando a dissociação da proteína do flagelo nas suas subunidades de flagelina (11,13). O Hp apresenta importante heterogeneidade genômica, como demonstrado entre os isolados de Hp de diferentes pacientes na Inglaterra, Holanda, Austrália e Canadá (181). Entretanto, via de regra, apenas uma cepa infecta determinado paciente. (181)

Em decorrência disso, o Hp apresenta grande variação em seu tamanho - de 1,5 a 6,0 micrômetros -, sendo que a população de maior tamanho encontra-se no antro gástrico, e a de menor, no bulbo duodenal (11,13,99). A composição do DNA das 32 cepas de Helicobacter pylori até hoje isoladas é em média 35% constituída de citosina e guanina (68). O tamanho do genoma varia de 1,6 a 1,71 megabases; o mapeamento completo do genoma de uma das cepas já foi realizado. (68)

3.2.2 Sobrevivência no meio ácido

O estômago humano é certamente um dos ecossistemas existentes mais hostis à sobrevivência de microorganismos. Tanto que, no estômago do homem, apenas duas espécies foram até hoje identificadas: H. pylori e Gastrospirillum spp. Algumas propriedades possibilitam ao Hp resistir à hostilidade do meio ácido e desafiar o dogma de que o meio ácido do

estômago é uma barreira intransponível a microorganismos. Outra característica do Hp é sua preferência pelo muco, substância que serve como barreira a agentes invasores (196). A forma espiralada do Hp dá a ele uma vantagem no meio ambiente viscoso do muco. Experimentos em soluções de metil-celulose, com diferentes viscosidades, confirmaram que essa bactéria move-se muito mais eficientemente em meios com alta viscosidade que outras bactérias possuidoras de flagelos, mas não espiraladas, como a E. coli. (81)

Essa habilidade de mover-se rapidamente no muco permite à bactéria escapar de zonas de menor pH para regiões mais alcalinas. Outra característica importante para o Hp é a microaerofilia (112,113), o que lhe permite desenvolver-se em meio ao muco gástrico. (113)

A enzima uréase é essencial à sobrevivência da bactéria. Ela comprende cerca de 6% do total das proteínas sintetizadas pelo Hp, um investimento energético significativo considerado essencial para a sua sobrevida no ambiente ácido do estômago. A enzima hidroliza a uréia, liberando CO2 e produzindo 2 moléculas de amônia que reduzem significativamente a concentração de HCl ao redor do germe, possibilitando a sua colonização e posterior sobrevivência (148). A Salmonella, por exemplo, não sobrevive mais que 30 minutos em meio à secreção gástrica num pH igual a 2.0, enquanto que o Hp sobrevive no meio ácido graças à metabolização da uréia. Mutantes de Hp com atividade significativamente reduzida para a produção de uréase não são capazes de colonizar o estômago de porquinhos criados em condições estéreis (51). Outro estudo (113), utilizando 3 bactérias do gênero Helicobacter, o Hp, o H felis e o H muridarum - este um habitante natural do íleo e pouco produtor de uréase - demonstrou também o valor da uréase para a sobrevivência do Helicobacter em meio ácido. Submetendo as 3 bactérias a diferentes pH com quantidades fisiológicas de uréia, as duas primeiras bactérias sobreviveram a um pH de 2.0 por até 2 horas, enquanto que o H. muridarum era rapidamente morto. Tanto o Hp quanto o H felis apresentaram atividade enzimática em pH de 4.0, e o H. muridarum em meio ácido não apresentou qualquer atividade enzimática. Na ausência de uréia, nenhuma das 3 bactérias estudadas era capaz de sobreviver ao meio ácido.

O valor da uréase para o gênero Helicobacter na colonização de novos hospedeiros pode também ser evidenciada pelo baixo índice de colonização do H. felis em ratos tratados com ácido acetoidroxâmico, um inibidor dessa enzima. (113)

3.2.3 Transmissão da infecção

A mais bem documentada forma de transmissão do Hp é a infecção iatrogênica através de endoscópios ou pinças de biópsia contaminadas (71). A transmissão dos animais para o homem é epidemiologicamente insignificante, já que apenas os primatas são o reservatório natural do Hp (99,143); um eventual contágio do macaco para o homem poderia ocorrer através de algum animal de estimação. Entretanto, a imensa maioria da população certamente não foi contaminada através dessas duas formas, e a via fecal-oral, a exemplo da Hepatite A e poliomielite, é o meio mais provável da infecção. (71)

Para que essa via de infecção seja possível, o Hp precisa sobreviver ao trânsito de todo tubo digestivo, ser eliminado e permanecer viável até que outro hospedeiro o ingira para reinício do processo infeccioso.

O muco gástrico de portadores do Hp contém uma grande quantidade desses organismos, e o muco é conduzido ao intestino delgado através do peristaltismo gástrico. O Hp já foi identificado aderido à mucosa gástrica ectópica em divertículo de Meckel (35), e no reto (43), significando que o organismo pode atravessar todo trato gastrointestinal. A maneira cientificamente mais correta de identificar sua eliminação nas fezes seria através de cultura; entretanto, cultura do Hp em matéria fecal através de métodos tradicionais é impossível pela colossal densidade de outras bactérias (189). O recente desenvolvimento da reação de cadeia da polimerase (PCR) possibilitou a detecção de Hp nas fezes em 26 de 29 pacientes com comprovação histológica de Hp no estômago (128). Uma vez eliminado, o Hp é capaz de permanecer viável em sua forma helicoidal, por uma semana, em água de rio (71), e até um ano, quando em forma de coco (189). O germe

também foi detectado em reservatórios de água potável no Peru. (102)

Outra forma plausível de transmissão seria a oral-oral. O Hp foi isolado na placa dentária de um de 29 pacientes com gastrite por Hp (143). A presença do germe na cavidade oral decorreria, provavelmente, de material gástrico regurgitado. Além disso, sua presença deveria ser passageira, pois o germe só é viável por longos períodos fora do estômago em sua forma cocóide (71,189). Em um estudo experimental de Adrian Lee e cols. (cit. em 142), Hp e H. felis foram transmitidos por filhotes de cães infectados a não-infectados que viviam no mesmo ambiente. Esses animais apresentam contato oral-oral e, freqüentemente, vomitam e ingerem o vômito uns dos outros. Ainda não é possível concluir por uma ou por outra via de infecção e é possível e até provável que ambas coexistam.

3.2.4 Dinâmica da infecção

Uma vez ingerido, o Hp apenas sobreviverá em contato com a mucosa gástrica, esteja ela no próprio estômago ou em localização ectópica. Esse tropismo pela mucosa gástrica deve-se à presença de adesinas bacterianas específicas para uma glicoproteína ou glicolipídio da membrana apical das células gástricas (40). A maioria dos organismos flutua no muco gástrico, mas uns poucos aderem ao epitélio. Desses, apenas alguns formam pedestais de aderência, penetrando preferencialmente entre as junções intercelulares ao invés do topo das células, como demonstrado à microscopia eletrônica de varredura (233). O porquê dessa preferência pode ser explicado pela possível presença de receptores específicos entre as células ou por fenômenos físicos, que parece ser o mais provável. Nesta hipótese, os organismos estariam sendo eliminados da face apical (luminal) das células, pois o muco é aí secretado por um processo de extrusão, ou seja, gotas de muco produzidas no complexo de Golgi são transportadas até a membrana celular, fundidas com essa membrana e assim eliminadas. Desta maneira, os Hp, quando unidos à face luminal das células, estariam constantemente sendo expulsos para o lúmen (189).

Algumas bactérias chegam a penetrar no citoplasma das células, entretanto sem invadir a lâmina própria (13). A invasão celular é mais freqüentemente encontrada em metaplasias gástricas na borda de úlceras duodenais, mas, como mesmo os pacientes com "gastrite leve", conseguem desenvolver anticorpos contra o Hp, e invasão tecidual é necessária para a formação de anticorpos, algum grau de invasão deve existir em quase todos os pacientes. (13)

Outra observação a destacar é que o Hp quase nunca é visto no colo das glândulas gástricas - zona regenerativa - mesmo nas infecções mais severas e a despeito do fato de a resposta inflamatória começar nessa região (189). Uma possível explicação seria que a coluna de células move-se como um todo em direção ao lúmen, carregando consigo o germe. (133)

3.2.5 Fatores de virulência e patogenicidade

O sucesso de um microorganismo na natureza depende de sua infectividade, virulência e patogenicidade.

Infectividade é a capacidade de transmitir a infecção a outro hospedeiro. Neste aspecto, o Hp é extremamente bem sucedido, tendo até 90% de prevalência em algumas populações (71). Patogenicidade é a habilidade de causar doença no hospedeiro (91,130) e virulência é o termo que a quantifica, isto é, os organismos virulentos exibem patogenicidade quando introduzidos mesmo em pequeno número no hospedeiro. Ou seja, a diferença entre ambos os termos é semântica, já que a virulência dá o grau de patogenicidade (91). Neste aspecto, o Hp também é bem sucedido, haja vista a presença quase universal de gastrite (histológica) em pacientes infectados. (4,130)

Sendo a colonização do novo hospedeiro essencial à doença, fatores ou produtos bacterianos que permitam a adaptação ao novo hospedeiro são considerados fatores de patogenicidade. (156)

A elaboração de enzimas tóxicas ao epitélio do estômago é um fator de virulência dessa bactéria, e a uréase, que gera amônia, é a mais conhecida dessas enzimas. A amônia é tóxica às células dos mamíferos porque se combina com alfacetoglutarato para formar glutamina, roubando do ciclo de Krebs um substrato intermediário fundamental (130,148), impedindo o metabolismo energético através da inibição da respiração celular (234). A incubação "in vitro" de células epiteliais com uréase e uréia provoca vacuolização das mesmas (266). Além disso, a ação da amônia sobre as células epiteliais pode ser mediada pelos radicais de oxigênio livre e ácido hipocloroso gerados pelos neutrófilos. Assim, alguns dos efeitos citopáticos do Hp podem depender indiretamente da uréase. (130)

O Hp produz uma grande quantidade de catálase que, no meio externo, pode protegê-lo dos ácidos graxos de cadeia longa (ácido araquidônico, p.ex.) e de seus metabólitos (peróxidos de lipídios) produzidos uns e outros pela lise dos neutrófilos (79). A catálase pode também proteger o Hp da fagocitose. Normalmente, após a ingestão de uma bactéria, os neutrófilos convertem NADP+ em NADPH com geração de oxigênio livre (O2-). Este superóxido é convertido em peróxido de hidrogênio pela superóxido dismútase. O peróxido de hidrogênio formado é convertido em ácido hipocloroso e outros produtos bactericidas. Em conseqüência da ingestão da catálase pelo neutrófilo, o H2O2 é imediatamente transformado em H2O e O2, evitando a produção daqueles radicais tóxicos (130). Esse fato pode justificar a dificuldade da erradicação da infecção pelo hospedeiro.

As fosfolipases A2 e C atuam sobre a dupla camada lipídica celular afetando a integridade da mesma. Além disso, a fosfolípase A2 é ativadora da resposta inflamatória através da liberação do ácido araquidônico e posterior conversão em leucotrienos, prostaglandina ou tromboxano. Esses são compostos que causam liberação de muco, quimiotaxia positiva em relação às células inflamatórias e alteração da permeabilidade da membrana. (196,210)

As fosfolípases têm também a capacidade de impedir o efeito protetor normal da camada de muco do estômago e isso em virtude da menor hidrofobicidade do muco pela ação dessas enzimas (196,210). Goggin e cols.

mostraram que a infecção pelo Hp é associada com uma redução na hidrofobicidade do muco gástrico e a erradicação do Hp é associada à reversão dessa anormalidade. (65)

Embora não haja evidências conclusivas da formação de toxinas letais às células gástricas pelo Hp, uma citotoxina não-letal que causa vacuolização de células em cultura foi observada em metade das cepas de Hp (115). No mesmo estudo, Leunk concluiu que a toxina produzida pelo Hp era uma proteína suscetível à digestão pela tripsina e era termossensível a 70°C (115). Essa citotoxina pode ter importância na patogenicidade do Hp. Em pacientes com úlcera duodenal, por exemplo, a citotoxicidade foi observada em 66% das raças de Hp isoladas, enquanto que essa prevalência foi observada em apenas 30% dos Hp isolados de pacientes com dispepsia não ulcerosa e gastrite (53). Esse putativo fator de virulência tem sido desacreditado por alguns, baseado, principalmente, na alta freqüência com que ele é encontrado. (73)

Outro mecanismo patogênico do Hp são seus "pedestais de aderência", uma estrutura que o permite ligar-se fortemente às células. Esta estrutura causa dano às microvilosidades e ruptura de alguns elementos do citoesqueleto (85,130). Nessa localização, as enzimas, toxinas e produtos metabólicos do Hp estão em contato imediato com a superfície celular, explicando a intensa degeneração epitelial observada nos casos em que há grande quantidade de bactérias aderidas (85). Mas, cabe dizer que a maioria desses organismos vive no muco e não sobre o epitélio propriamente dito. (12,83)

Outra possibilidade a ser considerada é que a bactéria poderia agir também indiretamente através da destruição ou, ao menos, degeneração da barreira gástrica mucosa, deixando-a exposta à ação do ácido clorídrico (196). Sarosiek e Marshall demonstraram uma diminuição na espessura da camada de muco em pacientes colonizados por Hp, quando comparados a controles (195). Embora haja uma diminuição na camada de muco, esta alteração parece não ser suficiente para permitir uma modificação do gradiente de pH na mucosa - ou seja, o muco gástrico permanece resistente ao ácido

clorídrico independente de presença ou ausência do Hp. (221)

Em resumo, o Hp é um germe bastante virulento. A sua virulência é alcançada através de uma grande produção de uréase, o que lhe permite sobreviver no ambiente ácido do estômago e colonizar o muco gástrico. Essa colonização é facilitada pelas lectinas associadas à sua membrana celular. O Hp produz numerosas enzimas capazes de lesar o epitélio gástrico, tais como a uréase e as fosfolípases. O Hp digere as glicoproteínas e lipídeos do muco, tornando-o menos hidrofóbico. Ele atrai fagócitos, induzindo um processo inflamatório agudo e crônico, bem como excitando a produção de anticorpos. A sua persistência na mucosa é aumentada pela produção de citotoxinas e catálase, graças à qual ele sobrevive mesmo após ser fagocitado pelos neutrófilos.

TABELA 1

Principais características que distinguem o Hp do gênero Campylobacter

	Hp	C. jejuni	C. fetus
Temperatura (°C) ideal para crescimento em cultura	37	42	37
Hidrólise do Hipurato	-	+	-
Suscetibilidade à cefalotina	S	R	R
Suscetibilidade do ác. nalidíxico	R	S	R
Uréase	+	-	-
Nitrato redútase	-	+	+

TABELA 2

Outras bactérias do gênero Helicobacter

Habitantes do estômago	Habitantes do intestino
H. mustelae	H. fennelliae
H. felis	H. cinaedi
H. nemenstrinae	H. muridarum
H. acinomyx	
Gastrospirillum hominis (H. heilmanni?)	

Obs.: Retirado de Lee, A e O'Rourke J (114)

Tabela 3

Propriedades das espécies do gênero Helicobacter

	Hp	H.mustelae	H.felis	H. muridarum
Uréase	+	+	+	+
Catálase	+	+	+	+
Oxídase	-	+	-	-
Redução de Nitrato	-	+	-	-
Ultraestrutura	curvo ou espiral	curvo	helicoidal	helicoidal
Hospedeiro(s)	primatas porco? cão?	furão	gato, rato, cão	rato

3.3 Resposta imunológica ao Helicobacter pylori

A presença de folículos na mucosa gástrica implica numa estimulação antigênica, com conseqüente resposta imune (263). Assim, a presença de imunoglobulinas anti-Hp no suco gástrico foi demonstrada através da imunoperoxídase (262), havendo imunoglobulinas IgG, IgM e IgA. Em um estudo, a presença de Hp ligado à IgA foi detectada através de imunoperoxídase em todas as biópsias de pacientes com "gastrite crônica ativa sem atrofia", e em menor freqüência com IgM e IgG, o que é de acordo com o esperado, já que a IgA é a classe mais abundante de imunoglobulinas no tubo digestivo (263). No mesmo estudo foi observada uma correlação entre a densidade de infiltrado plasmocitário e a quantidade de imunoglobulinas produzidas. Essa presença de imunoglobulinas no estômago é um pouco enigmática, já que essas proteínas não são capazes de exercer sua função em pH ácido. Muito provavelmente as mesmas situam-se sob a camada de muco, o que dá a elas oportunidade de prevenir a aderência dos germes ao epitélio gástrico (48).

A maior atração do Hp pela IgA não explica a resposta inflamatória na mucosa gástrica, já que esta imunoglobulina é incapaz de ativar a cadeia de complemento e conseqüentemente provocar inflamação. O processo inflamatório é explicado pelo aumento em 10 a 15 vezes da produção local de IgG pelos linfócitos B dentro da mucosa, quando normalmente 90% desses linfócitos apenas produzem IgA (10,48). A resposta imune ao Hp produz anticorpos quase que universalmente (exceto na saliva) durante o processo infeccioso (12,48), ocorrendo inclusive queda nos títulos de IgG Anti-Hp após erradicação do foco antigênico (12). Estas observações possibilitam a conclusão de que o hospedeiro (o homem) reconhece e responde ao antígeno (Hp). A sobrevivência do Hp num hospedeiro, que reconhece imunologicamente sua existência, talvez possa ser explicado pela peculiaridade do meio que vive o germe: o lúmen ácido do estômago, que não permite uma resposta adequada ao sistema imunológico.

3.4 Métodos Diagnósticos

Atualmente dispõe-se de uma variedade de métodos para o diagnóstico da infecção por Hp no estômago humano (Quadro 1). Dependendo do objetivo, devemos indicar esse ou aquele exame.

Os métodos endoscópicos (diretos) apreciam diretamente, através de biópsias, a presença ou não do germe. Além disso, a endoscopia tem a vantagem de propiciar a visualização do tubo digestivo superior com o intuito de verificar a existência ou não de alguma doença.

Métodos não-endoscópicos (indiretos), como sorologia e testes respiratórios, devem ser indicados quando se realiza rastreamento do germe em uma determinada população ou acompanhamento pós-tratamento, para se verificar se o Hp foi erradicado ou não.

3.4.1 Cultura

O primeiro método utilizado para identificação do Hp, por Warren e Marshall, há 11 anos, foi o cultural (253). A cultura do material biopsiado seria teoricamente o "padrão-ouro" para o diagnóstico da infecção. Embora sua especificidade diagnóstica seja de 100% (22,37), o exame é negativo em torno de 10% dos pacientes infectados pelo germe (18,22,41,137).

Vários percalços tornam o método trabalhoso, o material necessitando ser posto em cultura rapidamente e levado ao laboratório em meios especiais (sangue de carneiro, p.ex.) (3,18,90). Outro problema é o tempo necessário para o crescimento da cultura: de 5 a 7 dias (22,90), comparado à maior rapidez de outros métodos. Os endoscópios e pinças de biópsia necessitam ser cuidadosamente desinfectados com glutaraldeído para prevenir o crescimento de bactérias contaminantes. Em muitos laboratórios as culturas têm sido menos freqüentemente positivas do que os métodos histológicos e sorológicos (3,42) talvez na dependência de que um número

pequeno de germes não possa ser sempre cultivado ou identificado, e também no fato que muitos laboratórios não estão adequadamente preparados para a execução do método cultural para esse germe (37). Todas estas dificuldades tornam o método pouco utilizado.

Existem vários meios de cultura passíveis de serem usados: agar sangue (90), agar chocolate (90), meio de Bruxelas (37), Thayer-Martin (22), agar Columbia (37), meio de Belo Horizonte (184), etc. Idealmente, as culturas devem ser feitas sob condições de microaerofilismo, a 37°C de temperatura (18,37,90). Uma vez observado o crescimento de colônias no meio, a identificação do Hp é baseada na morfologia da colônia, na coloração com Gram para visualização direta da bactéria, e na positividade de reações para uréase, catálase e oxídase. (37)

A sensibilidade da cultura varia de 71 a 92% (37,42,151), e diversos fatores, além do meio de cultura utilizado, podem influir em seus resultados - a distribuição descontínua do Hp no estômago, uso prévio de antibióticos, restos de glutaraldeído na pinça de biópsia, contaminação, e até mesmo o uso de "spray" de lidocaína e simeticona têm sido implicados na não-positividade de algumas culturas. (18)

3.4.2 Histologia

Embora o "padrão-ouro" para o diagnóstico de uma infecção bacteriana seja a cultura, o estudo histológico apresenta resultados que o coloca como o exame de escolha para a detecção do Hp (41,200,240). Sua sensibilidade varia de 76 a 99% (18,37,41,151), e a especificidade quase atinge os 100%. A rara possibilidade de um falso positivo pode ocorrer quando o patologista identificar como Hp grumos de muco ou outra bactéria do gênero Helicobacter que não Hp, em especial Gastrospirillum hominis. (18,114,137)

Os falsos negativos podem ocorrer devido à presença descontínua do Hp no estômago. Por isto, recomenda-se a feitura de, ao menos, duas biópsias endoscópicas, evitando as áreas de metaplasia intestinal,

já que o Hp sabidamente apenas sobrevive na mucosa gástrica. (18)

Diversas colorações podem ser utilizadas, algumas simples e outras mais complexas e mais caras. A escolha da coloração, na realidade, depende mais de fatores locais, como experiência e equipamento disponível, do que de qualquer outro fator. (90)

A coloração de Warthin-Starry (com prata) é considerado pelo próprio Marshall a melhor para o seu diagnóstico histológico. Este método contrasta melhor os germes, tornando-os mais proeminentes (3,4,41,42). Um método considerado tão eficiente quanto o de Warthin-Starry, o Giemsa, apresenta muito menor dificuldade de execução e custo (18,37,42). Outras colorações também podem ser usadas: laranja de acridina, brometo de etídio, Hopps-Brown, Gimenez, Gram, microscopia de contraste de fase, e até a própria hematoxilina-eosina (41,90). A H-E, além da identificação do próprio Hp, possibilita a visualização da mucosa gástrica, e o diagnóstico de uma eventual gastrite - uma evidência indireta da presença de Hp.

Embora a coloração pelo método de Giemsa seja considerado mais eficiente que a H-E para o diagnóstico do Hp por alguns autores (37,172), para outros a H-E se mostrou tão sensível quanto o Giemsa (124,125).

A imunofluorescência com anticorpos monoclonais anti-Hp (47) ou com a imunoperoxídase (18,137) não se mostrou superior aos métodos clássicos de coloração. (18,47,137)

3.4.3 Teste da Uréase

O teste da uréase é o único método endoscópico de diagnóstico do Hp que apresenta evidências apenas indiretas da presença do germe, já que tanto a cultura quanto a histologia propiciam a visualização do microorganismo.

O teste é baseado na propriedade do Hp em produzir uréase.

É colocado um fragmento (biópsia) de tecido gástrico num meio contendo uréia e um indicador de pH. A uréase cataliza a degradação da uréia em gás carbônico e amônia, elevando o pH do meio, detectável por um medidor de pH, através da mudança de coloração de amarelo para vermelho. Atualmente dispõe-se de diversos "kits" comerciais para utilização do método (18,78,112,136). O mais usado, e que apresenta um dos melhores resultados, é o CLO Test (Campylobacter-like organism) (37,227). Quando comparado ao estudo histológico, o CLO Test diagnosticou 75% das infecções em 20 minutos, e 95% em 24 horas; entretanto, o aumento do tempo do exame (24 h) custou alguns falsos positivos (136). A sensibilidade desses testes de uréase, para leitura em 3 horas, varia de 50 a 90% (37,104,136). Falsos negativos podem ocorrer de acordo com a concentração do Hp no fragmento retirado. Assim, uso prévio de bismuto, antibióticos, e até mesmo bloqueadores H2 diminuem a sensibilidade do teste (37). A grande vantagem do teste, além do custo, é principalmente a rapidez, já que, de acordo com a concentração de Hp no fragmento de biópsia, até 75% dos casos podem ser diagnosticados em 15 a 20 minutos.

3.4.4 Testes Respiratórios

Os testes respiratórios para o diagnóstico da infecção por Hp são outros métodos propedêuticos que também se baseiam na notável capacidade do germe em produzir a enzima uréase. O princípio do teste é que, na presença da enzima, a uréia, administrada oralmente, é degradada em CO2 e amônia. Esta uréia é marcada com isótopos C13 ou C14, que podem ser detectados no ar expirado como CO2 marcado. Um teste positivo seria considerado sinônimo da presença do Hp no estômago (134). O teste, embora pouco utilizado em nosso meio, pode ser realizado em qualquer hospital que tenha um serviço de medicina nuclear, no caso da utilização de C14.

Após a administração de uréia sólida, e não líquida, para diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico, coletam-se amostras respiratórias em intervalos de 10 a 15 minutos, num total de uma hora ou dentro deste período de tempo, quando se obtiver uma amostra positiva. (74)

Os resultados (positivo ou negativo) expressam a atividade da uréase, uma medida indireta da presença do Hp, sendo sujeito, portanto, a falsos-positivos. Essa situação pode ocorrer em pacientes com acloridria (ou hipocloridria) patológica ou farmacológica devido à contaminação por outras bactérias. A contaminação por germes da cavidade oral produtoras de uréase também pode levar a um teste falso-positivo. Resultados falsos-negativos podem ocorrer por esvaziamento gástrico rápido e, principalmente, após uso de antibióticos e bismuto (72,74). A sensibilidade e especificidade do teste é pouco superior a 80% (74). Assim, seu valor, na prática clínica, é pequeno, já que o teste apenas identifica a presença do germe, não determinando qual doença acomete o paciente. Seu valor é restrito à pesquisa, principalmente na investigação de novas drogas para Hp, evitando-se assim a repetição da endoscopia no mesmo paciente.

3.4.5 Sorologia

O Hp provoca uma reação inflamatória na mucosa gástrica, invadindo-a e levando ao desenvolvimento de anticorpos da classe IgG e IgA. A determinação desses anticorpos constitui-se noutro método diagnóstico da infecção por Hp. (18,249,264)

Os métodos sorológicos para o diagnóstico da gastrite por Hp incluem a fixação de complemento (138), hemaglutinação passiva (138), "immunoblot" (121) e ELISA (enzyme linked immunosorbant assay) (86,121,249,264). De todas as técnicas, sem dúvida, esta última é a mais utilizada por sua maior sensibilidade. (18,86,121,138,249,264)

A dosagem de IgG anti-Hp tem seu uso em epidemiologia para determinar a prevalência do germe numa dada população (264), já que mesmo um teste sendo positivo ele não diz qual patologia gástrica apresenta o indivíduo.

Estes exames tendem a apresentar um índice em torno de 10% de falsos positivos, quando comparados à biópsia (249), principalmente

por reações cruzadas com espécies do gênero Campylobacter (86,264). Além disso, o exame permanece positivo após erradicação do germe, embora em menores títulos. (86)

A natureza dos antígenos utilizados para o diagnóstico sorológico por ELISA pode ser classificada em três categorias: a) de células inteiras ou de seus ultrassonicados; b) purificados parcialmente; c) altamente purificados. Os ultrassonicados utilizados sozinhos ou em combinação são os que apresentam melhores resultados em termos de especificidade e sensibilidade. (86,121)

3.4.6 Reação em Cadeia da Polimérase

O valor da reação em cadeia da polimérase (PCR) restringe-se à pesquisa. Há inclusive a possibilidade de estudar fragmentos de biópsia fixados, averiguando-se a estrutura genética e conseqüente diferenciação entre cepas do germe. (58)

Quadro 1

Métodos Diagnósticos para detecção do Helicobacter pylori

ENDOSCÓPICOS
- Diretos
  - Cultura do fragmento de biópsia
  - Histologia
- Indireto
  - Teste da Uréase

NÃO-ENDOSCÓPICOS
- Testes respiratórios com C marcado
- Sorologia
- Reação em cadeia da polimérase

3.5 Epidemiologia

Se o sucesso de um patógeno fosse medido por sua capacidade de infectar seu hospedeiro, o Hp, sem dúvida, seria um dos mais bem sucedidos microorganismos do universo, pois chega a infectar quase todos os habitantes de determinados países. (71)

A infecção por Hp e sua conseqüência, a gastrite, uma vez adquirida parece ser bastante longa, possivelmente por toda vida do hospedeiro desde que não tratada (68,71,130,138,238). Os idosos apresentarão uma prevalência maior da infecção que os jovens; no primeiro mundo, o germe infreqüentemente atinge crianças, ocorrendo um aumento progressivo de 0,1 a 2% ao ano, na prevalência da infecção, até atingir um "plateau" na sexta década. (142,154,174)

Essa prevalência, de acordo com as faixas etárias, varia de país a país (veja Tabela 4) e mesmo dentro do mesmo país, em diferentes grupos populacionais. Assim como a infecção é mais freqüente em países subdesenvolvidos, ela é também mais freqüente nas classes sociais mais baixas dentro do mesmo país. Por exemplo, nos EUA, a prevalência em negros e hispânicos é superior à dos brancos (75,176); na Arábia Saudita, a prevalência entre analfabetos é quase 50% maior que entre aqueles com nível universitário (1); em Belo Horizonte, a prevalência entre soldados é o dobro da de estudantes de medicina (81 x 42%) da mesma faixa etária. (23)

O fator que explica as diferentes prevalências nas camadas sociais é, sem dúvida, as disparidades de saneamento e comportamento higiênico. Na classe alta peruana, a prevalência de Hp em escolares, verificada por testes respiratórios, era de 33% para aqueles que usavam a rede d'água municipal e 5% para os que usavam fonte de água privada. A prevalência entre as crianças de famílias de baixa renda que usavam água tratada pelo município era de 59%. Esse estudo demonstra a importância do saneamento adequado na transmissão da infecção (101). A maior prevalência de Hp em clínicas para doentes mentais, presidiários, famílias com superpopulação sob

o mesmo teto, também ressalta a falta de higiene como modo de transmissão do germe. (61,76)

A infecção é duas vezes mais freqüente em endoscopistas, em especial aqueles que nem sempre usam luvas do que numa população controle (147). Essa diferença não foi observada em gastroenterologistas não-endoscopistas e internistas. (147,152)

Alguns grupos com menor grau de higiene não apresentam maior prevalência da infecção. É o caso de pacientes sexualmente promíscuos (142) e dentistas que não usam luvas (118). Este último dado torna pouco provável, ou ao menos sem grande importância, a transmissão oral-oral, que foi sugerida após o isolamento do Hp, através da PCR, em placas bacterianas entre os dentes. (142)

Uma boa parte dos estudos disponíveis inicialmente sobre o Hp não identificava a sua incidência na populacão adulta e, sim, a sua prevalência (estudos transversais). Esses estudos eram baseados em soros coletados previamente de determinadas populações ou de doadores de sangue (123,144,154,174,264). Outro dado, potencialmente falho, é a maior incidência de falsos-positivos com o uso do diagnóstico sorológico, principalmente, se de 1a. geração (71,249). Mas apesar de qualquer crítica epidemiológica que se possa fazer, a tendência do incremento da prevalência da infecção com o envelhecimento da população foi mantida em todos os estudos citados na Tabela 4.

Atualmente, a taxa de aquisição de nova infecção (estudos de incidência em adultos do primeiro mundo) é bastante baixa, sendo ao redor de 0,1% no Canadá (246) e 0,4% nos Estados Unidos (164). Esses dados demonstram que a prevalência em torno de 35% da população norte-americana aos 40 anos de idade foi basicamente adquirida antes da vida adulta, a exemplo da hepatite A. Mégraud (142) postula que quase todas as infecções são adquiridas na infância. Na Inglaterra, por exemplo, a prevalência da infecção pelo Hp é de 5% na infância e de 40% na idade adulta. Ou seja, os adultos de hoje teriam adquirido esta infecção quando ainda crianças, uma

época em que as condições sanitárias não tinham o mesmo nível de agora. O mesmo fato teria ocorrido no Japão, onde a prevalência do Hp é em torno de 80% naqueles que nasceram antes de 1950. Com o desenvolvimento econômico japonês, e conseqüente melhora das condições sanitárias, a freqüência da infecção já caía para 45% entre aqueles que nasceram entre 1950 e 1960, 25% entre 1960 e 1970, e 20% entre 1970 e 1980 (2,142). Por outro lado, a prevalência do germe sobe de 5% para 20% na Inglaterra, quando comparamos escolares e jovens de 20 anos. E nesse período entre 1970 e 1980 não houve mudança nas condições sanitárias inglesas (142,264). Países como a India, onde as condições sanitárias são bastante precárias, a prevalência de Hp em crianças de 10 anos é ao redor de 60%, subindo para 90% aos vinte anos, e quase 100% aos 60 anos (71). No nosso entender, o risco de infecção por Hp é alto até os 20 anos e, após, desacelara-se como demonstrado em dois recentes estudos. (164,246)

TABELA 4

Prevalência de Hp na população assintomática de diferentes países

País	Pop. estudada	Método diagnóstico	% Hp+	Ref.
Brasil (MG)	Policiais	Sorologia	81	23
Brasil (MG)	Estud. Medicina	Teste respirat.	42	23
Arábia Saudita	------	Sorologia	80	1
China	Oper. fábrica	Sorologia	60	267
EUA	Classe alta	Sorologia	30	75
EUA	Classe baixa	Endoscopia	32	42
Inglaterra	D.S.	Sorologia	30	264
Israel	Classe alta	Sorologia	65	52
Holanda	D.S.	Sorologia	36	123
Itália	Pac. s/dispepsia	Endoscopia	55	54
Japão	Classe alta	Sorologia	50	2
Nova Zelândia	D.S.	Sorologia	36	154
Peru	------	Sorologia + Testes resp.	60	186

Obs.: D.S. = doadores de sangue

4. GASTRITE

4.1 Conceito

Gastrite é definida como inflamação da mucosa gástrica em resposta a qualquer agente nocivo (145,146). Esta inflamação pode ser aguda, com infiltrado inflamatório polimorfonuclear; crônica, com infiltrado linfocitário ou plasmocitário. A presença nesta última situação de neutrófilos na lâmina própria, no epitélio ou em ambos locais, define a atividade do processo ("crônica ativa").

4.2 Classificações

4.2.1 Classificações Histológicas

O estudo de Rudolf Schindler, em 1947, deu início à era moderna no estudo dessa afecção. Usando um gastroscópio por ele idealizado e biópsia gástrica intra-operatória, este autor tentou correlacionar os achados macro e microscópicos do estômago, classificando as gastrites em crônicas superficial, atrófica e hipertrófica (198). O desenvolvimento do gastroscópio de fibra óptica, por Basil Hirschowitz, deu o impulso definitivo à compreensão das patologias gástricas, com o surgimento, logo após, da biópsia endoscópica. (208)

As diferentes classificações surgidas dizem respeito primariamente às formas crônicas. A gastrite aguda, na realidade, é raramente um problema do patologista, uma vez que ela é uma entidade transitória, dificilmente biopsiada. Além disso, na maioria das vezes, não se trata de uma gastrite, isto é, de uma inflamação da mucosa gástrica, tanto que, modernamente, os autores designam-na de gastropatia (107,191). E, por fim, a gastrite crônica é altamente prevalente, na maioria das vezes chamada de idiopática ou ambiental (32), até a descoberta do Hp. (133,135,253)

As gastrites crônicas têm sido objeto de múltiplas classificações.

Das classificações propostas, uma que é largamente usada pelos patologistas é a de Whitehead (259). Esta é uma classificação inteiramente morfológica, documentando quatro itens:

a) tipo de mucosa - antral ou do corpo
b) graduação da gastrite
c) atividade
d) presença ou ausência de metaplasia intestinal.

A atividade da gastrite refere-se ao grau de infiltração polimorfonuclear na mucosa; entretanto, este termo - atividade - confunde-se com o próprio "grau" da gastrite que, nessa classificação, não é graduada. Esses autores também utilizam os termos de Schindler: crônica superficial e crônica atrófica.

Outra classificação bastante usada é a de Strickland e Mackay (214) que se baseia numa divisão topográfica da localização do processo inflamatório. No tipo A o processo envolve o corpo com atrofia do mesmo (gastrite auto-imune com anemia perniciosa). O tipo B é predominantemente antral. Logo após, a esta classificação foi acrescentado o termo AB, por Glass e Pitchumoni, referindo-se às gastrites que envolvem o corpo e o antro (63), sendo que na classificação original havia os termos AB+ ou AB-, referindo-se à presença ou ausência de anticorpos anticélulas parietais.

Cheli e Giacosa (cit. em 183), em 1983, classificaram as gastrites crônicas em superficial, intersticial e atrófica. Na forma intersticial ou pré-atrófica, a inflamação se localizava na espessura inteira da mucosa sem atrofia significativa. A atrofia gástrica é considerada como parte do espectro da gastrite atrófica.

Correa (27), em 1980, substitui esta abordagem topográfica por termos com significado etiopatogênico. À gastrite do tipo A denominou: gastrite crônica auto-imune; e gastrite hipersecretória, à do tipo B, por sua presença freqüente em pacientes com úlcera duodenal. O tipo AB passou a ser chamado gastrite crônica ambiental. Este tipo de gastrite apresenta geralmente padrão multifocal, concentrando-se principalmente na pequena curvatura e é vista em pacientes com câncer de estômago e úlcera gástrica. O autor acreditava que o sal de cozinha era o causador dessa afecção (27). O mesmo autor (28) modificou sua classificação para adaptá-la à descoberta do Hp. Assim, as gastrites passaram a ser divididas em atróficas e não-atróficas. Ao tipo não-atrófico corresponderia a gastrite crônica superficial (de Whitehead, Schindler) e à antral difusa. As atróficas eram divididas em corporal difusa (a antiga auto-imune, ou tipo A de Strickland e Mackay) e atrófica multifocal, a antiga ambiental do próprio Correa (28). A metaplasia intestinal é enaltecida

por Yardley (cit. em 183) em lugar da atrofia, adotando o autor a classificação de Correa (28), modificando o termo gastrite atrófica por gastrite metaplásica.

Kekki e cols. (cit. em 183), em 1987, dividiram as gastrites crônicas em superficial e atrófica. Na primeira não haveria qualquer comprometimento glandular, e o seu diagnóstico seria independente da intensidade do processo inflamatório. Na segunda, a atrofia é classificada topograficamente em A (corpo), B (antro) e AB (difusa). O processo de atrofia seria sempre classificado em leve, moderado e acentuado, e se constituiria na característica de maior valor prognóstico. Os autores finlandeses sugeriram que a gastrite crônica seria uma afecção progressiva, iniciando-se, entre os jovens, como uma pangastrite superficial evoluindo para os diferentes fenótipos (A, B, AB) na idade adulta, numa dependência multifactorial. O Hp poderia ter, então, pelo menos inicialmente, um importante papel.

Wyatt e Douglas (cit. em 183), em 1988, propõem que as gastrites sejam classificadas de acordo com a sua topografia e fator etiológico. O tipo A, de corpo, seria auto-imune; o tipo B, predominantemente de antro, seria de etiologia bactérica, associada ao Hp; o tipo C, de natureza química, seria associada ao refluxo duodeno-gástrico, drogas e outros agentes químicos.

Stolte e Heilmann (cit. em 183), em 1989, expressam o ponto de vista da Sociedade de Patologistas da Alemanha. Para esses, a natureza progressiva da gastrite crônica superficial em atrófica não existiria, desconsiderando os termos gastrite superficial e atrófica. Graduam a inflamação em mínima até intensa, e a atrofia como parcial ou total. A gastrite tipo AB representaria uma combinação da doença auto-imune com uma infecção pelo Hp.

Todas essas classificações consideram em separado as formas especiais de gastrite, como a granulomatosa, eosinofílica e a linfocítica.

As classificações acima expostas nos seus pontos principais deixam claro a confusão reinante no assunto em tela. Mesmo aquelas que

adotam uma nomenclatura alfabética (tipos A, B, AB) não coincidem entre si. Também há discordância sobre uma eventual progressão da gastrite crônica superficial para a crônica atrófica e, como conseqüência, na importância da atrofia e da metaplasia intestinal em cada uma das classificações. Na tentativa de resolver muitos dos problemas existentes, dificultando um estudo comparativo entre diferentes centros de investigação médica e também levando em consideração o papel que o Hp tem hoje reconhecido na patogênese das gastrites, a Comissão Organizadora do 9º Congresso Mundial de Gastroenterologia, 7º Congresso de Endoscopia Digestiva e 4º Congresso de Colo-Proctologia, realizado em Sydney, Austrália, em 1990, designou um grupo de trabalho constituído de gastroenterologistas, patologistas, endoscopistas e microbiologistas, com a finalidade de elaborar uma nova classificação das gastrites, cujo nome é conhecido como Sistema Sydney. Propôs-se essa classificação a criar um sistema flexível de regras capazes de responder a novas exigências do problema, pois pretende ser uma classificação simples, de fácil aplicabilidade, compreensiva e, não menos importante, capaz de correlacionar-se com as idéias preexistentes. (146,171,183)

O sistema Sydney classifica as gastrites, fundamentalmente, sob dois pontos de vista: histológico e endoscópico.

Na Figura 1 observa-se a classificação em seu original em inglês.

Nota-se que o centro (core) da denominação do tipo de gastrite refere-se à topografia da lesão e especificação da mesma (aguda, crônica, tipos especiais). No prefixo, descreve-se a patogenia ou a etiologia, quando sabida. A morfologia é descrita no sufixo, sendo dividida em variáveis graduáveis e não-graduáveis. Entre as graduáveis encontram-se a inflamação, atividade, atrofia, metaplasia intestinal, número de microorganismos (Hp). O patologista deve classificar a gastrite da seguinte forma (171):

a) inflamação - refere-se à presença e quantidade de linfócitos;
b) atividade - refere-se à presença de neutrófilos;
c) atrofia - refere-se à perda das glândulas gástricas;

d) metaplasia intestinal - é graduada em leve, moderada e severa. A metaplasia pseudopilótica não é graduada.

A intensidade das variávieis (todas) será mencionada como ausente, leve, moderada e acentuada (ou severa).

As variáveis não-graduáveis podem ser específicas e não-específicas. As alterações inespecíficas são edema, erosões, fibrose, anormalidades vasculares, degeneração epitelial, hiperplasia foveolar e depleção de muco.

As alterações específicas referem-se aos tipos especiais de gastrite: granulomatosa (Crohn, sífilis, tuberculose), eosinofílica, Ménétrier, por radiação, etc.

Nesta classificação desapareceram os termos gastrite crônica superficial e gastrite crônica atrófica.

A Figura 2 retirada de Paula Castro e cols. (171) expressa, em língua portuguesa, a classificação original em inglês, adaptando os termos à sintaxe de colocação própria de nosso idioma: topografia, etiologia, aspectos morfológicos.

Para chegar a tais conclusões é necessário um mínimo de duas biópsias antrais e duas do corpo, evitando-se a pequena curvatura, mesmo que este seja o local onde ocorrem mais alterações, em especial, metaplasia intestinal (183). Esta última é talvez a falha mais grave do sistema de classificação e provavelmente será modificada no futuro. (32,212)

Essa classificação não passou livre de críticas, sobretudo de patologistas norte-americanos (32,194), mas mesmo assim já começa a ser adotado também naquele país. (203)

Correa e Yardley (32) e Rubin (194) concentram suas críticas à classificação de Sydney basicamente em dois aspectos: a introdução da

classificação endoscópica e que o sistema reconhece como entidade nosológica única todas as gastrites por Hp. Na verdade, o sistema reconhece entidades nosológicas diferentes entre as gastrites por Hp, entretanto com uma "entidade etiológica única". Os diferentes tipos histológicos de gastrite seriam reações imunoinflamatórias distintas à infecção.

Como toda classificação histológica, ela é baseada na feitura de biópsias que poderão não coletar lesões multifocais. Essa situação se aplica particularmente para a pesquisa do Hp, como demonstrou Bayerdörffer (5); neste estudo foram necessárias 5 biópsias por compartimento gástrico para detectar o Hp em todos os casos.

Quadro 2

Principais Classificações de Gastrite *

Schindler, 1947
Whitehead, 1972
Strickland e Mackay, 1973
Glass e Pitchumoni, 1975
Correa, 1980
Cheli, 1987
Kekki, 198
Correa, 1988
Stolte e Heilmann, 1989
Yardley, 1989
Sistema Sydney, 1990

* Adaptado de Paula Castro e cols. (171)

4.2.2 Classificação Endoscópica

Devido à falta de correlação que algumas vezes existe entre macroscopia (endoscopia) e microscopia no diagnóstico das gastrites, ainda permanece arraigado na literatura médica o conceito de que a designação gastrite cabe apenas ao microscopista e não ao macroscopista do estômago (32,188,194,212,236). Entretanto, é justo admitir que deve ser permitido ao endoscopista concluir seu procedimento, ou seja, dar o diagnóstico; e não apenas descrever as anormalidades do revestimento gástrico que constata, a exemplo do que fazem os dermatologistas com as patologias cutâneas, ou os próprios endoscopistas quando diagnosticam "esofagites" de refluxo, colites, etc. Com isso não queremos afirmar que exista correlação exata entre microscopia e macroscopia, inclusive vários estudos sugerem que a correlação histologia-endoscopia só ocorre nos casos mais evidentes de gastrite (45,197,232,236), havendo variação inclusive com o local (ponto) de biópsia e número de fragmentos recolhidos. Essa disparidade ocorre principalmente em casos leves; por exemplo, até 40% das mucosas consideradas normais, apresentam gastrite à microscopia (236); já na presença de eritema, mais de 75% das biópsias apresentam gastrite (226). Com alterações mais severas (erosões ou atrofia franca), existe quase que sempre correspondência histológica. (197,236)

De acordo com a classificação de Sydney (146,236), o endoscopista passa a ter o "direito" de diagnosticar as gastrites, desde que acrescente a palavra endoscópica ao seu lado, ou seja, a designação passa a ser gastrite endoscópica. Assim, várias categorias, até então não classificadas surgiram. (Ver Figuras 1 ou 2)

Segundo esse sistema, o endoscopista deve primeiro localizar topograficamente a lesão no corpo ou antro. Se a lesão é difusa, usa-se o termo pangastrite, acrescentando-se a câmara gástrica de predominância da lesão, quando houver. Além disso, cabe ao endoscopista graduar o grau de severidade em leve, moderada ou severa. Nessa situação há um grande grau de variabilidade entre observadores, baseado na experiência pessoal de cada um. Mas algumas regras devem ser obedecidas. No caso da gastrite erosiva,

são leves as gastrites com até 3 erosões; moderadas com até 8 erosões, e severas acima de 8. Nas outras categorias, a variabilidade interobservador pode ser muito grande. Após a graduação e a localização acrescenta-se a categoria e o tipo de gastrite, para fechar-se o diagnóstico com nomenclatura correta.

Por exemplo:

. Gastrite endoscópica eritêmato - exsudativa moderada antral

. Gastrite endoscópica erosiva - rasa leve antral

. Pangastrite endoscópica eritematosa moderada, predominantemente de corpo, etc.

4.3 Gastrite e Helicobacter pylori: evidências de uma associação causal

Desde o isolamento em cultura do Hp por Warren e Marshall, em 1982 (253), numerosos estudos epidemiológicos mostraram uma forte associação entre este germe e a "gastrite crônica ativa" (gastrite ativa sem atrofia - tipo B) (12,32,42,145,146,183), até então considerada uma entidade idiopática ou conseqüência de drogas, fumo, condimentos, ou até uma simples conseqüência do envelhecimento, a exemplo do enrugamento da pele (263). O microorganismo é encontrado em 70 a 100% dos casos de gastrite crônica ativa (5,83,138) e existe uma relação, embora não exata, entre o número de germes e a intensidade do processo inflamatório, ou seja, o grau de gastrite (26,98,100). Cabe dizer que nem todos autores (55,98) encontraram a associação entre quantidade de bactérias e grau de infiltrado inflamatório. Entretanto, esses autores consideraram peças de antro e corpo juntas, bem como peças de gastrectomia por câncer de estômago. Nesta última situação há atrofia gástrica e metaplasia intestinal, condições em que rarificam os Hp, pois os mesmos necessitam de mucosa gástrica para sua sobrevivência. (100)

Outro fato que demonstra a associação entre Hp e gastrite é que o organismo é quase sempre encontrado em mucosa inflamada, ou seja raramente é encontrado em mucosa normal (5,42,100). Alguns autores descrevem em uma minoria de casos, a presença de Hp em mucosa gástrica normal (140,177,187). Loffeld e cols. (122) detectaram a bactéria no antro de 75% dos pacientes com dispepsia não-ulcerosa e histologia "normal". Neste estudo os autores dividiram as gastrites, de acordo com a sua intensidade, em graus de 0 a 3. Os graus 0 e 1 eram considerados normais. Assim, a presença de vários casos de gastrite grau 1 poderia explicar o achado freqüente de Hp em mucosa gástrica normal.

As discrepâncias entre os dados também podem ser explicadas pelos diferentes métodos de detecção do microorganismo, bem como os critérios de diagnóstico histológico, e, mais importante ainda, a distribuição

descontínua do Hp e da gastrite; Bayerdörffer (5), utilizando-se de 10 biópsias em diferentes localizações anatômicas, constatou que todos os pacientes com gastrite apresentavam Hp em uma ou mais biópsias, não encontrando Hp na presença de histologia normal. O autor recomenda, pelo menos, quatro biópsias em cada câmara gástrica para assegurar um diagnóstico com o menor erro de amostragem possível.

Apesar de tudo, os dados acima não implicam necessariamente numa associação causal entre a bactéria e a gastrite, já que o Hp poderia ser um saprófita que habitasse mucosa gástrica inflamada. Contra isso reside o fato de o Hp não estar associado a outros tipos de gastrites como a gastrite auto-imune, doença de Crohn, e outras gastrites específicas (140,251). Além disso, alguns autores demonstraram que a erradicação do Hp é acompanhada por resolução do processo inflamatório e, por sua vez, a recorrência do germe é associada à recidiva da gastrite. (110,157)

Uma demonstração de causa e efeito entre Hp e gastrite foi obtida em dois estudos por Marshall, na Austrália (133), e Morris, na Nova Zelândia (153). Em ambos os trabalhos os próprios autores ingeriram culturas de Hp após constatarem, através de endoscopia com biópsia e cultura, que não continham a bactéria, nem apresentavam gastrite. Em uma série de endoscopias após a ingesta, foi constatado o desenvolvimento de infecção em ambos os casos. Estes dois experimentos foram as primeiras evidências diretas que o Hp pode colonizar mucosa gástrica normal. Mais importante ainda foi a constatação de que a colonização do estômago pelo germe produz as alterações histológicas tipicamente encontradas nos pacientes com gastrite antral. Ambos estudos preencheram os postulados de Koch para afirmar que a "gastrite crônica ativa sem atrofia" é uma doença infecciosa causada pelo Helicobacter pylori.

4.4 Morfologia da gastrite associada ao Helicobacter pylori

4.4.1 Histologia

A gastrite por Hp é mais comumente vista associada a um infiltrado predominantemente crônico (linfócitos e plasmócitos) e a algum grau de infiltrado agudo. O antro é o segmento gástrico mais envolvido, mas casos de pangastrites também ocorrem. Gastrite por Hp exclusivamente no corpo é rara para alguns autores (98) e inexistente para outros (66,191), sendo atribuída a erro amostral das biópsias.

O grau de infiltrado inflamatório, via de regra, acompanha o grau de desarquiteturação da mucosa gástrica (191). Caracteristicamente há alterações na estrutura e função das glândulas mucosas (12). Nos casos mais severos, neutrófilos podem ser vistos no epitélio superficial e nas fossetas gástricas, formando uma forma de microabcessos semelhante aos da retocolite ulcerativa (191). Outra formação que pode ser encontrada são nódulos linfóides que podem chegar a grande tamanho e, inclusive, desenvolver centros germinativos (189). A freqüência de nódulos linfóides em biópsias antrais de pacientes com gastrite por Hp varia de 27 a 85%. (179,263)

O Hp também é visualizado à microscopia óptica (ver item 3.4.2) e geralmente a quantidade de bacilos acompanha o grau de inflamação, embora não exista uma relação exata entre ambas as situações (26,98,100). O organismo é mais facilmente visualizado na camada de muco que cobre o epitélio, mas o germe está presente no epitélio superficial e, em menor quantidade, nas fossetas (182,191). Embora haja contato direto entre as células cilíndricas e o Hp, invasão celular dificilmente é vista à microscopia óptica, nem mesmo em pacientes com AIDS (182,191). À microscopia eletrônica é possível demonstrar invasão em alguns raros casos. (13)

O achado de um epitélio realmente normal, na presença de Hp, é extremamente rara, se não impossível (189). Estes organismos podem

ser encontrados em grande quantidade num campo de visualização ao microscópio e estar completamente ausentes noutro campo da mesma lâmina.

O diagnóstico microscópico da gastrite torna-se mais fácil quando na presença de infiltrado polimorfonuclear, já que estas células não são encontradas normalmente no estômago, ao contrário dos linfócitos (191). Outras alterações do epitélio de superfície gástrico são o desalinhamento do próprio epitélio (66), balonamento e perda do conteúdo de muco do ápice das células (12,66,191). No istmo, há um alongamento da zona regenerativa em resposta à perda de células na superfície. (189)

Uma conseqüência possível da gastrite por Hp, após longos anos, é a metaplasia intestinal. Nessa situação, há uma diminuição do infiltrado inflamatório e desaparecimento do germe nas zonas de metaplasia. (98,100)

4.4.2 Endoscopia

A correlação entre microscopia e macroscopia nos casos mais leves é muitas vezes imprecisa (236), e ela já foi abordada no item 4.2.2.

Assim sendo, muitos pacientes apresentam-se com estômagos macroscopicamente normais à endoscopia. Se o endoscopista chega a visualizar anormalidades, estas, geralmente, consistem de áreas eritematosas, alternando-se com áreas mais pálidas, perda do brilho da mucosa (lustro) e alguma irregularidade da mesma (236,258). Em casos um pouco mais severos, pequenas erosões elevadas ou rasas podem ser vistas mais freqüentemente sobre uma prega balonada. Nodularidades antrais podem ser vistas, correspondendo aos nódulos linfóides da gastrite por Hp. (191)

4.5 Afecções associadas à gastrite por Helicobacter pylori

A infecção por Hp é muito mais comum do que algumas enfermidades (úlceras gástrica e duodenal, neoplasia gástrica) a ela atribuída. Mesmo assim, diversas evidências apontam a infecção por Hp, se não o agente causador, ao menos, um cofator essencial na gênese dessas entidades.

4.5.1 Úlcera Duodenal

Uma relação clara de causa e efeito, como é encontrada na gastrite, não é vista entre Hp e úlcera duodenal (UD), já que apenas uma minoria das pessoas infectadas desenvolverão úlcera duodenal. Entretanto, se excluirmos os casos de Zollinger-Ellison e úlcera por anti-inflamatórios, a prevalência de Hp nos pacientes com úlcera duodenal atinge praticamente os 100% (40,71,239). Além disso, a erradicação do organismo provoca cura da doença, ao invés de alívio temporário da diátese ulcerosa, como ocorre com as medicações que diminuem a acidez gástrica. Assim sendo, se o Hp não é o fator causal da úlcera, ao menos o germe é um fator essencial ao seu desenvolvimento. (71,239)

Os pacientes com gastrite por Hp sem úlcera apresentam algumas diferenças dos com úlcera duodenal. A mais marcante delas (além da úlcera) é a distribuição e severidade da gastrite. Nesses pacientes, a gastrite é bastante severa no antro, e leve ou ausente no corpo (71). Essa situação poderia ser explicada ou pela resposta local imunoinflamatória de cada indivíduo (48), ou por uma grande secreção de ácido preexistente à infecção que iniba à colonização do corpo (73), ou mesmo por diferenças de virulência entre cepas do próprio Hp (33,53,71). Crabtree e cols. (33) observaram uma associação entre uma proteína estrutural de alguns Hp e a severidade da gastrite e a presença de úlcera duodenal. Através da hibridização de DNA ou pela PCR identificou-se que os Hp de pacientes com UD são um grupo

geneticamente distinto daqueles dos pacientes com gastrite assintomática (73). Outros autores (53) verificaram uma maior freqüência de uma citotoxina que vacuolizava células gástricas in vitro nos Hp de pacientes com úlcera duodenal do que nos Hp dos pacientes com gastrite sem úlcera. Assim seria através da severidade e localizações da gastrite que algumas cepas de Hp determinariam a diátese ulcerosa.

Ainda ressaltando a importância da relação gastrite-úlcera, Sipponen et alli, na Finlândia, seguiu, por 10 anos, 233 pacientes com gastrite antral, dos quais 29 (12,4%) desenvolveram úlcera duodenal ou gástrica. No grupo sem gastrite (n=133) na entrada do estudo, apenas 1 (0,8%) desenvolveu uma úlcera duodenal. (206)

A gastrite antral por Hp também explicaria o porquê da maior secreção pós-prandial de gastrina nesses pacientes. Essa hipergastrinemia pós-prandial é uma das responsáveis pela maior secreção ácida que ocorre na maioria dos ulcerosos duodenais e da maior massa de células parietais nesses pacientes (71,239). Os mecanismos postulados para a geração de hipergastrinemia pós-prandial seriam a geração de amônia pelo germe, que prejudicaria o sistema de retroalimentação negativa das células G do antro, pois a amônia alcalinizaria o ambiente em contato com os receptores dessas células. Outro mecanismo postulado é que a hipergastrinemia seria secundário à produção de citocinas pelo próprio hospedeiro (73). A hipergastrinemia pós-prandial desaparece com a erradicação do germe. (71,116)

A ação direta do germe no duodeno foi muito bem demonstrada por Carrick e cols. (21) na Austrália. Os autores encontraram Hp no duodeno de 83% dos pacientes com úlcera duodenal contra 2% dos controles. Dos pacientes com UD, 93% apresentavam metaplasia gástrica no duodeno contra 32% dos controles. A metaplasia gástrica ocorre congenitamente em um terço da população e sua presença no duodeno é condição sine qua non para a colonização pelo Hp. A importância da colonização duodenal pelo Hp também é ressaltada por outros autores (93,265), a tal ponto que 82% de 219 pacientes com duodenite por Hp desenvolveram úlcera duodenal num seguimento de 5 anos. (207)

Assim sendo, aquelas pessoas infectadas pelo germe que apresentam metaplasia gástrica no duodeno e que, por motivos genéticos bacteriológicos, ambientais (fumo), etários, secretam mais ácido ou apresentam uma diminuição na capacidade de defesa da mucosa, seriam aquelas que desenvolveriam úlcera duodenal.

3.5.2 Úlcera Gástrica

Já que a grande maioria das úlceras gástricas (UG) ocorre sobre uma mucosa com gastrite, constituindo o uso de antiinflamatórios na principal exceção, seria de se esperar uma prevalência de Hp nesta afecção semelhante a da úlcera duodenal (107). E é quase o caso, já que de 70 a 90% dos pacientes com UG são positivos para Hp (40,107). Mesmo nos casos onde não há detecção histológica do germe (por atrofia, metaplasia, p.ex.), pode haver detecção sorológica do contato com a infecção. (83,209,249)

A úlcera em si parece não ser uma conseqüência direta da gastrite por Hp, que nesses pacientes apresenta um padrão mais difuso (envolvendo o corpo inclusive) do que nos pacientes com UD. O ácido clorídrico, o refluxo duodeno-gástrico, e o uso de antiinflamatórios também podem atacar a mucosa mais enfraquecida desses pacientes, provocando erosões e posteriormente úlcera. (40)

Tradicionalmente tem sido imputado ao Hp um papel menor na UG do que na UD. Cabe dizer que a prevalência do Hp na UG benigna é quase universal, a exemplo da UD. A menor positividade do Hp seria facilmente explicada pela grande importância dos antiinflamatórios na gênese da UG, mas não na UD (111,201) e pela freqüente atrofia ou metaplasia intestinal que ocorre nas UG, tornando o local biopsiado hostil ao Hp. Além disso, o papel do Hp foi bem mais investigado na UD do que na UG. (40)

4.5.3 Neoplasia Gástrica

A associação entre Hp e câncer de estômago, à primeira vista, pareceria uma incongruência, já que é sabida a baixa prevalência de câncer gástrico nos portadores de úlcera duodenal, havendo, até mesmo, um efeito protetor em relação ao câncer (29). Assim, se o Hp é um fator decisivo na gênese da úlcera duodenal, não poderia sê-lo na etiologia do câncer. Mas, na realidade, o germe pode estar envolvido em ambas patologias. O Hp pode gerar uma gastrite antral com grande atividade como ocorre na UD, ou também gerar uma gastrite com menor atividade, atrofia e metaplasia intestinal, de acordo com a reação do hospedeiro, ou da cepa infectante. A evolução da gastrite crônica para metaplasia intestinal e displasia foi muito bem documentada por Pelayo Correa (31) e pelo grupo de Sipponen e Kekki, na Finlândia. (100,205)

Três estudos (56,159,165), utilizando-se de soro estocado, avaliaram a seroprevalência de Hp até 20 anos antes do surgimento da neoplasia, e encontraram uma maior freqüência de positividade para Hp nos pacientes com câncer gástrico do que em controles. Nesses estudos, o risco relativo de desenvolvimento de neoplasia para o grupo infectado variou de 2,8 a 6,0 (56,159). Estes três estudos são de grande importância epidemiológica, pois foram os primeiros a provar que o fator - a infecção por Hp - precedia a neoplasia. Até então, estudos ecológicos (geográficos) (30,57) e de caso controle (166,224) haviam demonstrado uma relação entre gastrite por Hp e câncer, mas a eles faltava uma relação temporal.

O Hp, muito provavelmente, constitui-se no fator ambiental adquirido na infância, que foi demonstrado por Haenszel no início da década de 1970, quando comparou a incidência de câncer gástrico em japoneses que haviam migrado para o Havaí e California, japoneses residentes no Japão e a primeira geração de nipo-americanos. Os imigrantes permaneciam com o risco de câncer do país de origem, mas já havia uma importante diminuição no risco na geração nascida nos Estados Unidos, demonstrando que um fator ambiental adquirido na infância estaria envolvido. Este fator seria o Hp. (15,153)

A importância do Hp na carcinogênese também não deve ser superenfatizada, já que, nos estudos onde houve uma associação Hp-câncer, a prevalência de infecção no grupo controle variou de 47 a 76% (56,159,165). Isso demonstra que o carcinoma gástrico desenvolve-se apenas numa pequena proporção de pacientes infectados e que o germe é um dos vários fatores que interagem para a formação do tumor.

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1 Definição da Terminologia Empregada

Dispepsia é aqui considerada um complexo de sintomas referidos ao tubo digestivo superior, geralmente no epigastro, mas podendo ocorrer também em qualquer segmento do andar superior do abdômen. Os sintomas considerados são dor ou desconforto, sensação de plenitude epigástrica, eructação, náuseas e vômitos. (6,24,218,222)

Como **dispepsia não-ulcerosa** (DNU), é entendida qualquer dispepsia como acima definido, mas com duração superior a um mês e não relacionada à doença orgânica ou, então, a exercícios físicos, e isto, no intuito de excluir doença cardíaca ou pulmonar. (24)

A dispepsia não-ulcerosa (DNU) pode ser classificada de acordo com seus sintomas predominantes em tipo refluxo, quando os sintomas predominantes forem pirose e/ou regurgitação ácida; em tipo úlcera, quando ocorrer dor epigástrica predominantemente; em tipo dismotilidade quando os sintomas principais forem plenitude pós-prandial, dor em peso pós-prandial; em tipo aerofagia, na presença de eructações freqüentes; e inespecífica ou não-classificável, quando houver sintomas variáveis, sem predominância de um tipo sobre outro. (217)

Alguns autores (168) preferem excluir da classificação de DNU os subtipos tipo refluxo e tipo aerofagia, por considerar que o primeiro possa e deva estar associado à doença do refluxo gastro-esofágico, só detectável por métodos propedêuticos mais complexos, e o segundo, quando isolado não seria uma dispepsia propriamente dita, pela ausência de dor ou desconforto abdominal (24,167,168). Assim sendo, neste trabalho o autor classificará as DNU em tipo úlcera, tipo dismotilidade e não-classificável (mista ou inespecífica). (168,217)

5.2 Pacientes

Pacientes referidos por médicos generalistas, cirurgiões, internistas e gastroenterologistas ao Serviço de Endoscopia da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (ISCMPA), consecutivamente às segundas-feiras, entre outubro de 1992 e junho de 1993, cuja indicação da endoscopia era dispepsia, estavam aptos a entrar no estudo. Após a endoscopia, os pacientes eram entrevistados ou pelo autor, ou por dois outros examinadores, cegos para o resultado da endoscopia e treinados para execução de um questionário sobre os sintomas do paciente. (Ver Anexo 1)

Eram excluídos do estudo os pacientes que:

a) apresentassem idade maior que 65 e menor que 21 anos;

b) tivessem ingerido algum anti-inflamatório esteroidal ou não, antibiótico, sais de bismuto nas duas semanas precedentes ao exame;

c) tivessem sofrido alguma cirurgia gástrica;

d) apresentassem história pregressa de úlcera péptica;

e) nos quais fosse constatado à endoscopia digestiva alta alterações como úlcera péptica ou sua cicatriz, neoplasias gástrica ou duodenal, esofagite, hérnia de hiato, incompetência da cárdia, pólipos gástricos ou duodenais e duodenite;

f) apresentassem história sugestiva de alcoolismo (adaptado de 49, duas ou mais respostas positivas sugerem alcoolismo);

g) apresentassem sintomas sugestivos de cólon irritável de acordo com os critérios de Manning e colaboradores (127);

h) apresentassem exame parasitológico de fezes positivo para Giardia lamblia ou Strongyloides stercoralis.

Foram assim avaliados consecutivamente 546 pacientes submetidos à esofagogastroduodenoscopia. Dispepsia não ulcerosa foi diagnosticada em 153 desses pacientes (28%). Trinta e cinco (22,8%) foram excluídos por apresentarem concomitantemente a síndrome do cólon irritável,

segundo os critérios de Manning (127). Outros 15 pacientes foram excluídos por terem ingerido algum antibiótico ou anti-inflamatório não esteroidal nas 2 semanas precedentes à endoscopia (9,8% dos pacientes com DNU).

Assim sendo, dos 153 pacientes com DNU, 103 estavam aptos a entrar no estudo.

Quadro 3

Critérios Diagnósticos da DNU

- Dispepsia há mais de um mês, em geral crônica
- Ausência de Sintomas de Cólon Irritável *
  - . distensão abdominal
  - . alívio da dor com evacuação
  - . fezes amolecidas ou mais freqüentes com início da dor
  - . muco nas fezes
  - . sensação de evacuação incompleta
  - . alternância de constipação e diarréia
- Ausência de qualquer lesão à endoscopia (exceto gastrite)
  - . ausência de história prévia de úlcera
  - . nenhuma doença concomitante que possa explicar os sintomas.

* Três ou mais dos 6 sintomas acima perfazem o diagnóstico de cólon irritável.

5.3 Grupo Controle

Foram utilizados como grupo controle 42 pacientes assintomáticos do ponto de vista gastrointestinal alto - isto é, sem dispepsia, e que apresentassem os mesmos critérios de exclusão do grupo estudado (DNU). Este grupo de pacientes, pareados para cor, idade e sexo, era submetido à endoscopia como parte da investigação para condições como: anemia, pesquisa de varizes de esôfago (em pacientes com hipertensão porta não-alcoólica), teste positivo para sangue oculto nas fezes, biópsia de duodeno (pesquisa de doença celíaca), pesquisa de pólipos gástricos em pacientes com pólipos de cólon, e colangiopancreatografia endoscópica retrógrada.

Quadro 4

Origem dos Pacientes do Grupo Controle

	N
- Pesquisa de sangue oculto nas fezes	20
- Pesquisa de varizes de esôfago	9
- Colangiopancreatografia endoscópica	8
- Pesquisa de pólipos gástricos	4
- Biópsia de duodeno	1
Total	42

5.4 Endoscopia

Todas as esofagogastroduodenoscopias foram realizadas pelo autor, ou por dois residentes em gastroenterologia por ele treinados. O exame endoscópico era realizado após jejum de 8 horas, com um de três aparelhos - Olympus CV-1 Video Endoscope, Olympus GIF XQ20 e Pentax FG 29H.

As alterações endoscópicas eram classificadas de acordo com o Sistema de Sydney (236). Oito biópsias eram feitas rotineiramente com pinças de biópsia (Olympus FB24K, FB25K, Pentax KW2215S), e assim divididas:

a) antro: uma em cada curvatura e uma na parede anterior e posterior, nunca se afastando mais do que 5cm do canal pilórico;

b) corpo: uma em cada curvatura e uma na parede anterior e posterior.

Todos os 8 fragmentos de tecido eram fixados em formalina a 10% e colocados em frascos separados, de acordo com cada câmara gástrica.

As pinças de biópsias eram esterilizadas após sua utilização com glutaraldeído a 2% (Braundeíde Laboratório B. Braun, São Gonçalo - RJ). Como pré-medicação eram usados Simeticona (Luftal, Bristol, Sto. Amaro - SP), lidocaína - spray a 10% (Xylocaína Spray 10%, Merell Lepetit, Sto. Amaro - SP) e, eventualmente, Midazolam injetável (Dormonid 15 mg, Roche, Sto. Amaro - SP).

5.5 Avaliação Histopatológica

Após orientação em papel-filtro na sala de endoscopia e fixação em formol a 10%, os fragmentos de tecido eram embebidos em parafina seguindo técnica convencional (95). Eram feitos cortes de 3 a 4 micrômetros de espessura e corados com hematoxilina-eosina (HE) e Giemsa.

As lâminas eram analisadas por um só patologista que seguia as determinações do Sistema Sydney para o diagnóstico das gastrites (183). O patologista era cego para o resultado da endoscopia e os sintomas dos pacientes. De acordo com esta classificação, as variáveis graduáveis - presença de Hp, inflamação, atividade, atrofia, metaplasia intestinal - são divididas em leve, moderada e severa. A presença de Hp é severa quando o organismo é encontrado em mais de dois terços da superfície examinada; leve, quando em menos de um terço da superfície examinada, e moderada, entre ambos extremos. A presença de linfócitos (inflamação) é graduada de acordo com a densidade de células no fragmento e não de acordo com a profundidade do infiltrado. A atividade - presença de neutrófilos - é considerada leve quando envolve menos de um terço das fossetas e/ou superfície da mucosa gástrica, entre um e dois terços, moderada, e acima disso, severa. A atrofia é leve quando apenas algumas glândulas são perdidas, moderada quando a perda glandular é mais óbvia, e severa quando poucas glândulas normais ainda restam no fragmento. A metaplasia intestinal é considerada leve quando há envolvimento de menos de um terço do epitélio, e severa quando mais de dois terços do epitélio estão tomados. A metaplasia pseudopilórica não é graduada no Sistema Sydney. (183)

5.6 Avaliação Estatística

A comparação entre grupos foi feita com o teste do qui-quadrado com correção de Yates, quando o grau de liberdade era igual a um (gl = 1). Foi utilizado o critério de Lewontin (117) para estabelecer a adequação do uso do qui-quadrado para esperados pequenos.

6. RESULTADOS

Dos 103 pacientes com DNU estudados, 62 eram mulheres e 41, homens (Relação M/F = 0,66). No grupo-controle, 26 eram mulheres e 16, homens (Relação M/F = 0,61).

A idade média no grupo estudado foi de 34,3 (21-57 anos) e no grupo-controle, de 36,2 (21-60 anos).

No grupo estudado, 16 (15,6%) pacientes eram não-caucasóides e 87 (84,4%) caucasóides contra 5 (12%) não-caucasóides e 37 (88%) caucasóides nos controles. Não houve diferença significativa entre os dois grupos em relação à idade, cor e sexo.

Dos 103 pacientes com DNU, 24 foram classificados como tipo-dismotilidade; 31, como tipo-úlcera, e 48, como DNU tipo-inespecífico (uma indefinição entre o primeiro e o segundo).

Dos 103 pacientes estudados com DNU, 70 (68%) apresentavam gastrite e destes 70, 64 eram Hp+ (91,4%). Entre os 42 controles, 27 (64,2%) apresentavam gastrite e 23 (85,1%) eram positivos para Hp. Não houve diferença estatística entre a freqüência de gastrite por Hp entre controles e pacientes com DNU, nem entre qualquer subgrupo de pacientes com DNU - Ver Tabela 5.

A presença de infiltrado neutrocitário (atividade) foi vista em 30 dos 70 casos de DNU com gastrite, sendo que em 23, dos 30, a atividade era leve, em 6, moderada e apenas em 1 era severa. Entre os controles, atividade foi observada em 12 dos 27 pacientes com gastrite, sendo em 9 leve e em 3 moderada (NS). Todos os casos com atividade eram Hp+, tanto entre controles como pacientes.

Como se observa na Tabela 6, não houve diferença na fre-

qüência atividade das gastrites entre controles e qualquer subtipo de DNU, nem entre os pacientes com DNU em geral; o mesmo ocorre quando se compara densidade da bactéria e dispepsia.

Gastrite do corpo isolada nunca foi observada. Ou os pacientes apresentavam pangastrite, ou apenas gastrite do antro. O mesmo se pode observar em relacão à presença do Hp, não sendo diagnosticado em nenhum caso Hp exclusivamente no corpo. Pangastrite foi observada em 19 dos 70 casos de gastrite entre os pacientes com DNU. Dos 19 pacientes com pangastrite, a intensidade do processo inflamatório do corpo gástrico era menor que aquela do antro em 12 e igual em 7. Entre os 27 casos de gastrite entre os controles, pangastrite foi vista em 10 (37%) pacientes. Entre os 10 casos, a severidade da lesão do corpo foi inferior à observada no antro em 9 e idêntica em 1 paciente.

Foi observada uma associação positiva entre densidade de Hp e presença de folículos linfóides. Estes foram vistos em 6 das 58 lâminas (10,3%) onde o Hp era ausente; em 10 das 42 (23,8%) com densidade leve do germe; 22 de 35 (62,8%) com densidade moderada, e em 60% dos casos com densidade intensa (6 de 10 lâminas) - $p < 0,001$. (Ver Gráfico 1)

Não foi conseguido visualizar o germe com a coloração da Hematoxilina-Eosina em 31 (35,6%) dos 87 casos diagnosticados com o método de Giemsa.

Gastrite endoscópica foi vista em 45 das 145 pessoas estudadas, tendo sido o achado endoscópico confirmado pela microscopia em todos os casos. Outros 52 casos, cuja endoscopia era normal, também apresentavam gastrite microscópica. No geral, a endoscopia diagnosticou 46,3% das gastrites em nossa série (sensibilidade = 46%, especificidade = 100%, valor preditivo positivo = 100%, valor preditivo negativo = 48%).

Em nossos resultados, não foi conseguido demonstrar uma relação estatisticamente significante entre DNU em geral, ou algum subgrupo em particular, e gastrite por Hp, nem entre atividade da gastrite e densidade do germe na mucosa e sintomas.

Tabela 5

Freqüência de gastrite, Hp e gastrite endoscópica em pacientes com DNU e controles

	Gastrite (%)	Hp (%)	Gastrite end. (%)
DNU (n=103)	70 (68)	64 (62)	33 (32)
Tipo-úlcera (n=31)	21 (68)	18 (58)	12 (38)
Tipo-dism. (n=24)	15 (63)	14 (58)	6 (25)
Tipo inesp. (n=48)	34 (71)	32 (67)	15 (31)
Controles (n=42)	27 (64)	23 (55)	12 (29)

Teste do qui-quadrado com correção de Yates para DNU x controles (qui-quadrado = 0,004, gl = 1 para gastrite; qui-quadrado = 0,38, gl = 1 para Hp; qui-quadrado = 0,035, gl = 1 para gastrite endoscópica) p>0,20.

Teste do qui-quadrado Subtipos x controles (qui-quadrado = 0,656, gl = 3 para gastrite; qui-quadrado = 1,443, gl = 3 para Hp; qui-quadrado = 1,369, gl = 3 para gastrite endoscópica) p > 0,20.

Tabela 6

Atividade da gastrite x DNU

	Atividade (%)
DNU (n=70)	30 (43)
Tipo úlcera (n=2)	10 (47)
Tipo-dismotilidade (n=15)	6 (40)
Tipo-inespecífico (n=34)	14 (41)
Controles	12 (44)

DNU x controles: teste do qui-quadrado com correção de Yates
(qui-quadrado = 0,004, gl = 1) $p > 0,20$

Subtipos x controles: teste do qui-quadrado
(qui-quadrado = 0,0319, gl = 3) $p > 0,20$

Tabela 7

Densidade de Hp em controles e pacientes com DNU

	Densidade			
	Ausente	Leve	Moderada	Severa
DNU	39	32	26	6
Tipo-úlcera	13	9	7	2
Tipo-dismotilidade	10	5	8	1
Tipo-inespecífico	16	18	11	3
Controles	19	10	9	4

DNU x controles: teste do qui-quadrado
(qui-quadrado = 1,717, gl = 3) p> 0,20

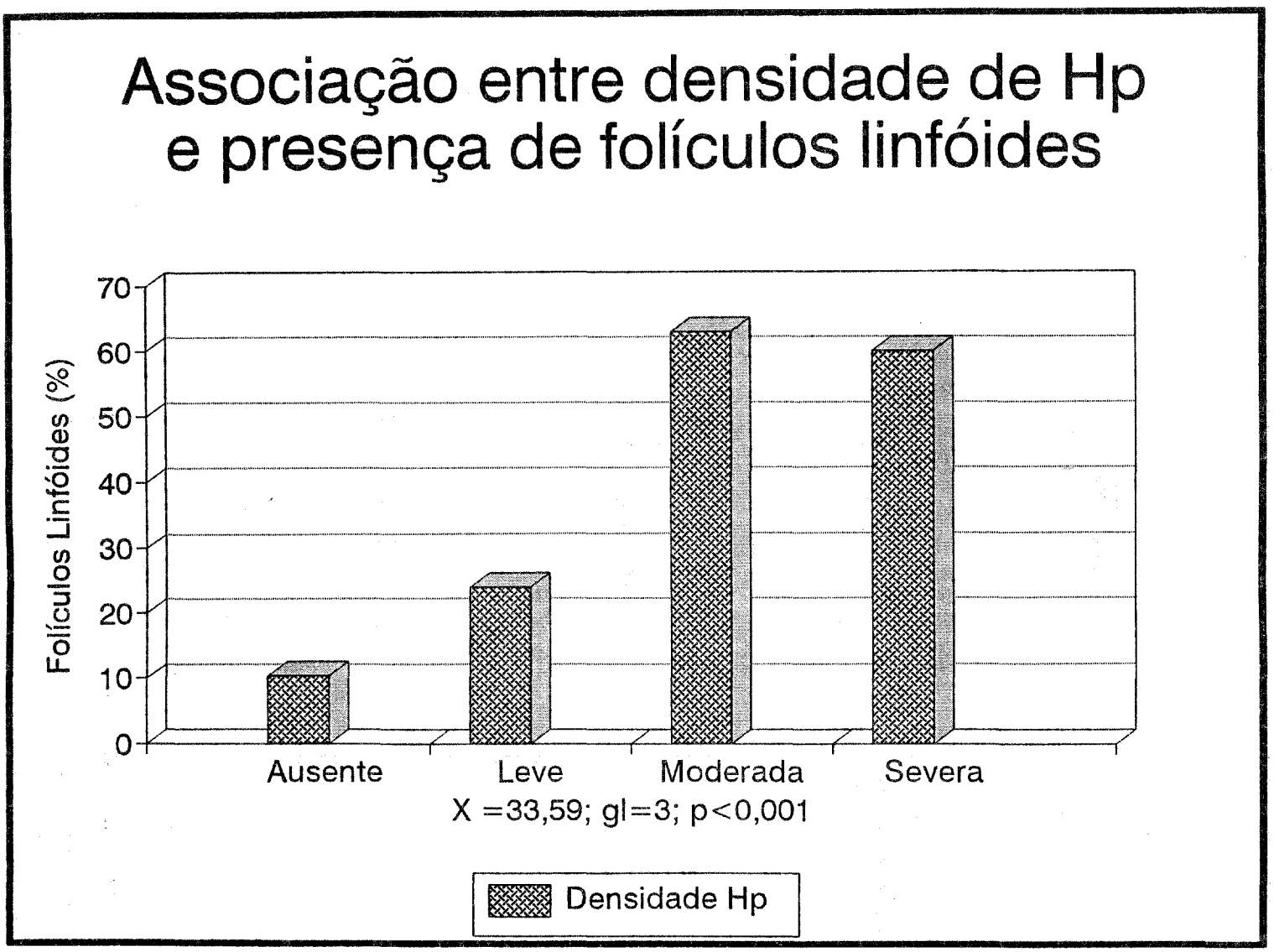
Subtipos x controles: teste do qui-quadrado
(qui-quadrado = 4,807, gl = 9) p > 0,20

Quadro 5

Diagnóstico Endoscópico em 97 Casos de Gastrite Antral

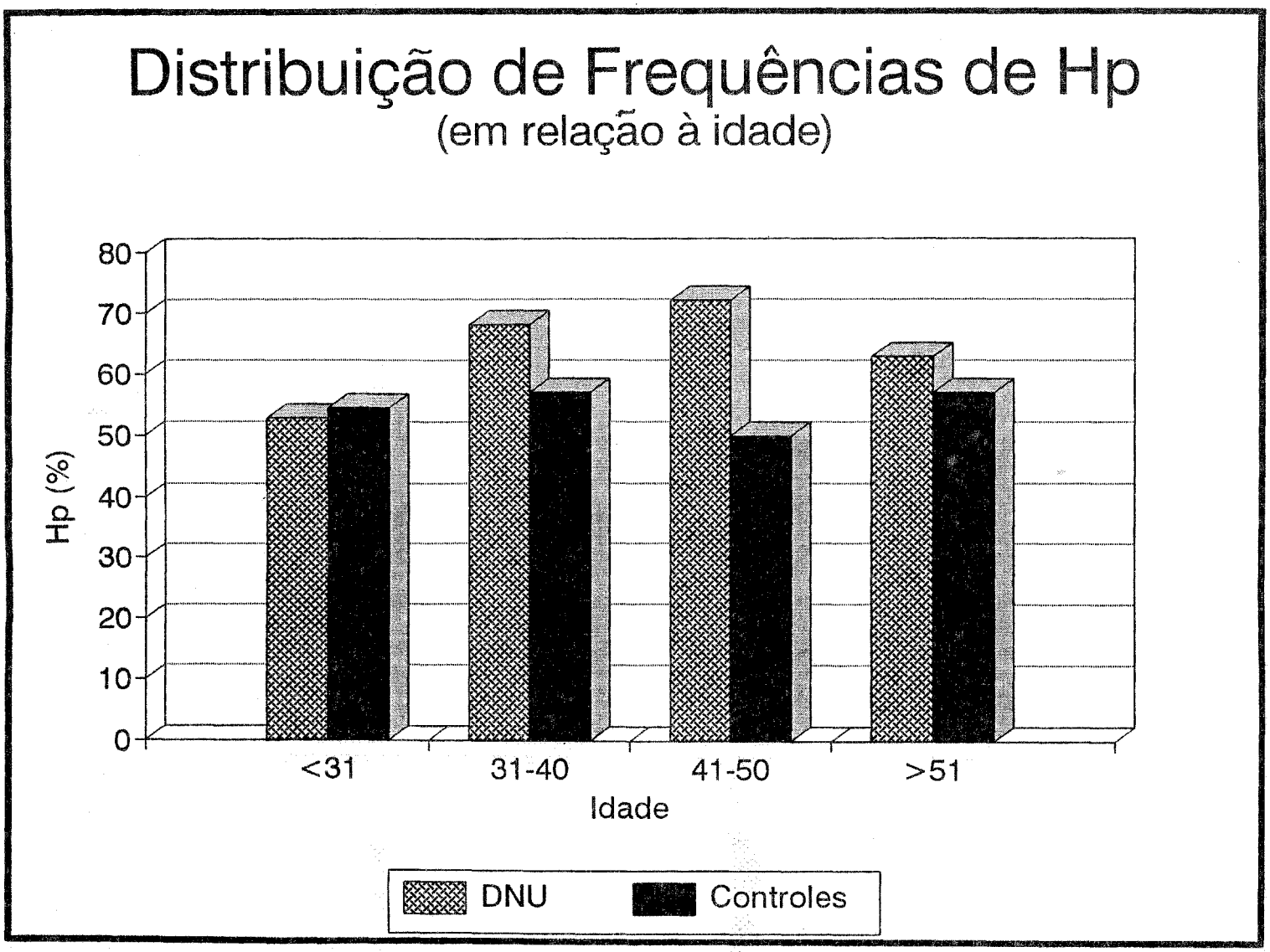
		N
Endoscopia normal		52
Gastrite end. eritêmato-exsudativa		29
	Leve 8	
	Moderada 18	
	Severa 3	
Gastrite endoscópica erosiva		16
	Elevada 11	
	Elevada e rasa 3	
	Rasa 2	

Gráfico 1



Observa-se um aumento progressivo da presença de folículos linfóides na mucosa gástrica de acordo com o número de bactérias presentes.

Gráfico 2



No grupo DNU há um leve aumento na prevalência da infecção por Hp com o envelhecimento. O mesmo não se observa no grupo controle. A diferença não é estatisticamente significante.

7. DISCUSSÃO

7.1 Dispepsia

O termo dispepsia já recebeu diversas definições na literatura médica (103,222), até mesmo a de qualquer sintoma gastrointestinal, exceto icterícia e sangramento digestivo. (103)

A expressão dispepsia não-ulcerosa foi consagrada no Congresso Americano de Gastroenterologia de 1987 realizado em Chicago (24). Ali, a dispepsia foi dividida em orgânica e não-ulcerosa, ao invés de orgânica e não-orgânica. O termo DNU merece críticas, já que dá a entender a quem o lê, que significa dispepsia de qualquer etiologia que não seja úlcera (esofagite, câncer de estômago, etc.). Atualmente vários autores propõem outros nomes para a consagrada expressão DNU: dispepsia essencial (44), "síndrome da angústia epigástrica" (epigastric distress syndrome) (146), dispepsia idiopática (217), dispepsia de origem desconhecida (70), e o mais freqüentemente proposto, dispepsia funcional (15,82,167,168,215). Este último parece ser o mais abrangente e, talvez, mais adequado termo nesta grande sinonímia da DNU. Mesmo com tamanha sinonímia na literatura atual e antiga - ver introdução - a expressão DNU é a mais utilizada na literatura (4,6,14,44,57,60,68,70,77,105, 109,120,122,167,168,169,222), e será a por nós empregada.

Em nosso trabalho, o diagnóstico da DNU foi feito pela exclusão de doenças orgânicas, através da história clínica, endoscopia digestiva alta e exame parasitológico de fezes. Ou seja, foi examinada apenas parte dos órgãos que podem gerar sintomas no andar superior do abdômen. Segundo numerosos investigadores, anamnese, exclusão de cólon irritável e endoscopia bastam para se chegar ao diagnóstico de DNU, não sendo necessários, de acordo com o quadro clínico, nem ecografia, nem tomografia computadorizada. (157,168,169,222)

A doença do refluxo gastro-esofágico foi excluída à endoscopia através de três achados: esofagite propriamente dita, hérnia de hiato e incompetência da cárdia. Esses dois últimos eram fatores de exclusão, mesmo na presença de mucosa esofágica normal, com o intuito de diminuir a possibilidade de uma esofagite ou alterações microscópicas do refluxo serem responsáveis pelo quadro clínico. Mesmo com essas precauções é sabido que nem todos pacientes com doença do refluxo seriam diagnosticados. Esses pacientes constituiriam o subgrupo tipo-refluxo da DNU. Como esses pacientes apresentam uma história clínica diferente dos demais com DNU, com o predomínio de pirose, regurgitação e, eventualmente, dor retro esternal, eles não são considerados portadores de DNU nesse estudo, e sim de doença do refluxo não diagnosticável à endoscopia. (87,168,180,222)

Colelitíase - colecistolitíase e/ou coledocolitíase - é uma das doenças que produzem dor abdominal que não foi excluída no presente estudo. A cólica biliar é uma dor episódica, de intensidade variável, que dura de vários minutos a horas, sendo, em geral, muito mais severa que a dor provocada pela DNU (219,255). Além disso, a dor na DNU, por definição, é aquela quase que diária, geralmente crônica, persistente por mais de um mês, ao contrário dos episódios isolados de cólica biliar (24). A ausência da chamada cólica biliar praticamente exclui a calculose biliar como causa de dor abdominal. Os cálculos não causam flatulência, pirose, dor abdominal vaga (imprecisa); ou seja, a chamada "dispepsia biliar" não é provocada pela colelitíase (89,94,105,223,254,257). Corroborando esse fato, a freqüência de dispepsia em pacientes com e sem cálculo é semelhante (222,257). Assim, a DNU é facilmente distingüível da colelitíase pela história clínica, já que uma requer dor crônica (mais de um mês) e na outra a dor é episódica (44,223). Também cabe dizer que nada impede a concomitância de colelitíase e DNU, pois ambas as afecções são bastante freqüentes na população. Os pacientes com litíase biliar "oligossintomática" - apenas dispepsia - na realidade são pacientes com DNU que apresentam cálculos biliares assintomáticos (44) e, quando operados, constituem-se na grande massa de pacientes com síndrome pós-colecistectomia. (89,254)

Um diagnóstico diferencial difícil de ser feito é entre DNU e a

síndrome do cólon irritável. Até porque cólon irritável e DNU podem ser manifestações distintas da mesma doença, uma afecção denominada por alguns autores (19,229) de esofagogastroenteropatia funcional ou podem ser doenças diferentes ocorrendo concomitantemente. Essa concomitância pode chegar a um terço dos casos (222), ocorrendo mais freqüentemente naqueles com dispepsia tipo-dismotilidade (168). Na verdade, essa prevalência de 33% de cólon irritável em pacientes com DNU não é muito maior que a do cólon irritável em estudos populacionais (229). O próprio cólon irritável pode causar dor epigástrica. É relatada a demonstração experimental de dor epigástrica em pacientes com cólon irritável, através da colocação, com posterior insuflação, de balões no íleo distal ou no cólon transverso (190). Entretanto, na clínica, quando ocorre dor no andar superior do abdômen, ela se localiza, em geral, nos hipocôndrios.

O diagnóstico diferencial entre DNU e cólon irritável, com exclusão dos pacientes com concomitância de ambas entidades, foi feito através dos critérios de Manning (127), que foram revalidados em estudos posteriores feitos por Thompson e Kruis e seus colaboradores (106,228), já que não existe qualquer marcador biológico da síndrome do cólon irritável. (229)

Dois aspectos poderiam ser observados quanto ao critério adotado no diagnóstico diferencial dessas duas entidades. Em primeiro lugar, os critérios de Manning foram propostos por aquele autor para distingüir cólon irritável de doença orgânica (retocolite ulcerativa e câncer de cólon, por exemplo) e não de DNU (127). Para controlar algum possível, mas improvável, paciente com câncer de cólon encaminhado à endoscopia, acrescentou-se aos critérios de Manning a constipação.

Outro possível fator de confusão que foi controlado no estudo é o fato de pacientes com cólon irritável estarem assintomáticos no momento da entrevista. Como DNU, por definição, é uma dor crônica, de rotina, pesquisava-se a história pregressa de dor do/a paciente.

A identificação e exclusão dos casos de cólon irritável é considerada por alguns autores ponto fundamental na qualidade dos trabalhos

que abordam a etiologia ou o tratamento da DNU (247). Em nossa série, 35 pacientes encaminhados ao Serviço de Endoscopia foram considerados como portadores de cólon irritável e foram excluídos, independentemente, se apresentavam cólon irritável puro ou associado à DNU.

Doença pancreática (pancreatite crônica) raramente pode manifestar-se por dor contínua, diária ou pós-prandial. Como a causa de mais de 90% das pancreatites crônicas em nosso meio é o álcool (173), e este por si só já é um fator de exclusão, a possibilidade de um caso de pancreatite crônica ter sido diagnosticado como DNU torna-se muito remota.

Intolerância à lactose, doença celíaca, giardíase e estrongiloidíase são doenças onde pode ocorrer dispepsia, em geral associada a alteração de hábito intestinal. A giardíase e a estrongiloidíase foram pesquisadas através da endoscopia (duodenite) (204) e exame parasitológico de fezes. Embora saibamos que o exame fecal só é positivo em metade dos casos (160), a giardíase é considerada causa de dor abdominal crônica apenas em crianças, existindo cidades como São Petersburgo, na Rússia, onde até 30% da população assintomática é infectada. (160)

Assim sendo, nosso estudo adotou a prática corrente na literatura, que se utiliza de história clínica e endoscopia digestiva alta para discriminar os pacientes com DNU dos demais. (7,60,69,77,97,109,120,122,157, 168,169,213,222,243)

7.2 Pacientes

Apesar da extensa lista de exclusões - oito itens - 103 pacientes de um total de 546 estavam aptos a entrar no estudo, perfazendo 18,8% dos pacientes endoscopados às segundas-feiras, em nossa instituição, pelo ou sob supervisão do autor. A freqüência de DNU por nós encontrada é, pois, similar à já relatada na literatura, que diz que a DNU é responsável por 20 a 30% das consultas ambulatoriais em Gastroenterologia (167,168,222), e é 2 a 10 vezes mais freqüente que a úlcera péptica (15,158,222). Embora ambos os valores sejam semelhantes, eles não significam a mesma coisa. Nosso estudo refere-se à porcentagem de pacientes endoscopados e não a percentagem de pacientes vistos em um ambulatório de Clínica Gastroenterológica.

Nossa lista de exclusões, embora pareça extensa, é estritamente necessária. A exclusão de pacientes com cirurgia gástrica prévia, história pregressa de úlcera, lesões ativas da mucosa gastroduodenal (úlcera, câncer), exceto gastrite, constitui-se em condição sine qua non para o diagnóstico da DNU.

A exclusão de pacientes que tenham ingerido antibitóticos ou bismuto nas duas semanas prévias ao exame endoscópico também nos pareceu importante, em que pese a possibilidade de terem assim sido excluídos pacientes com DNU. Mas esta exclusão se faz necessária pelas propriedades anti-Hp destas drogas. Caso se incluíssem esses casos, alguns pacientes com gastrite por Hp certamente não seriam diagnosticados, já que é reconhecida a melhora histológica da mucosa gástrica através da supressão do Hp com o uso de antibióticos, embora transitoriamente 110,122,144,187). É bem estabelecido que vários antibióticos melhoram a histologia da mucosa do estômago através da diminuição da população bacteriana, sem no entanto erradicá-la (64,122,131,239), já que esses pacientes refazem o quadro histológico inicial após algum tempo, inclusive com recuperação da população da mesma cepa pré-tratamento (110,131,239). Assim, eliminando pacientes que hajam tomado antibióticos nas duas semanas anteriores à endoscopia, estaríamos evitando aqueles pacientes com melhora transitória ou uma falsa

resolução da gastrite.

A não inclusão de pacientes que hajam ingerido anti-inflamatórios é devido à clássica associação entre seu uso e erosões gástricas (111,201). É sabido que estes pacientes não apresentam gastrite histológica - infiltrado inflamatório - e o aspecto endoscópico das lesões é em geral distingüível, mas nem sempre, das erosões da gastrite associada ao Hp (107). O uso dessas drogas pode produzir dor epigástrica, independentemente da existência de lesões gastroduodenais associadas. Mas ao contrário da DNU, onde a dor é, via de regra, crônica e por definição com mais de um mês de duração, no caso do uso de anti-inflamatórios, a dor está vinculada estreitamente ao uso destas drogas. A decisão de não incluir esses pacientes foi na tentativa de evitar algum erro de avaliação diagnóstica, endoscópica e/ ou histológica. De qualquer maneira, 15 pacientes foram rejeitados do estudo, ou pelo uso de antibióticos ou pelo uso de anti-inflamatórios, o que representa apenas 9,8% da amostra portadora de DNU em nossa série.

7.3 Diagnóstico da gastrite e detecção do Helicobacter pylori

A cultura foi o meio diagnóstico utilizado para a redescoberta do Hp e é considerada como o padrão ouro para a maioria das infecções bacterianas (253). Soma-se a isso que biópsias de estômago são realizadas há décadas sem que o estudo histológico tenha estabelecido a existência de bactérias no estômago, a não ser por relatos esporádicos (11,41). Isso por si só sugeriria que a aparência do Hp à microscopia não é nem proeminente, nem consistente, ao menos, à hematoxilina-eosina (HE). Apesar disso, a detecção histológica é considerada hoje o método de escolha para o diagnóstico do Hp. (3,37,42,76,131,172, 176,177,185,191,200,240,249)

A cultura do organismo é extremamente trabalhosa, realizada por poucos laboratórios e de utilidade prática duvidosa (18,137). A cultura é, em geral, negativa em torno de 10% dos pacientes que apresentam Hp à microscopia óptica (18,22,41,137). Razões para este resultado seriam erros nas diversas etapas de processamento das técnicas microbiológicas, ingesta prévia de antibióticos pelo paciente, sensibilidade do Hp aos antibióticos contidos no meio de cultura, presença de glutaraldeído na pinça de biópsia endoscópica, e sobrecrescimento de outras bactérias.

Bem menos freqüentemente, uma cultura negativa com exame histopatológico positivo pode significar a visualização de outras bactérias espiraladas que não Hp pela histologia, notadamente Gastrospirillum hominis (18,114,137). Esta bactéria, morfologicamente similar ao Hp, foi identificada em 3 biópsias de uma revisão de 1.300 consideradas positivas para Hp (39). Heilmann a identificou em 39 de 15.180 biópsias gástricas (84). Além da sua raridade, esta bactéria originariamente não-infectante do homem, ao contrário do Hp, coloniza preferentemente o corpo e o fundo gástricos, ocorrendo invasão celular de células parietais, inclusive, com bastante freqüência (114). Assim sendo, falsos positivos são passíveis de ocorrer ao exame microscópico, demonstrando que a especificidade do exame histológico não é absoluta.

Em compensação, a sua sensibilidade quase o é, ao contrário da cultura que apresenta especificidade de 100% e baixa sensibilidade quando considerada em relação aos outros métodos diagnósticos (18,22,41,137). Por sua praticidade e fidedignidade diagnósticas, aliado ao fato de oferecer um registro visual permanente, quantificação dos germes e, principalmente, permitir correlação com a doença da mucosa - a gastrite - que o diagnóstico histológico é quase que universalmente aceito como o exame de escolha para o diagnóstico do Hp (3,37,42,44,69,76,97,109,120,122,131,172,176,177,185,191,200, 213,240,249), e por isso foi adotado neste trabalho.

Como já visto (item 3.4.2), diversas são as técnicas de coloração passíveis de serem usadas no diagnóstico do Hp. Optamos pelas colorações da H-E e Giemsa. A H-E é uma coloração essencial para visualização da mucosa em relação à sua morfologia, infiltrado inflamatório, e até pode ser usada para a detecção do Hp. Madan e cols. não encontraram diferenças significativas na detecção de Hp, quando compararam H-E e Giemsa (124). Blaser e Dooley crêem que a HE é tão boa quanto qualquer outra técnica histológica, quando avaliada por um patologista experiente (42). Outros autores consideram a H-E inconfiável para a detecção do Hp, pois entendem que não ocorra boa coloração dos organismos, nem a sua morfologia seria adequadamente visualizada (3,18,137,172). Em nosso estudo, a utilização da H-E objetivou o diagnóstico da gastrite em si, e não a detecção do Hp. Mesmo assim, esses organismos foram vistos à H-E em 64% dos pacientes em que a técnica de Giemsa detectou os germes. Em nenhum caso, Hp foi visualizado à H-E sem que tenha sido diagnosticado pela técnica de Giemsa. O autor não pretende fazer uma comparação entre os dois métodos, pois o patologista que leu as lâminas está mais habituado ao método de Giemsa.

A coloração de Giemsa, por nós usada, é das mais utilizadas e recomendadas na literatura médica (3,18,22,26,41,42,54,90,100,104,120,125, 172,182,221,240,244,249), sendo considerada tão sensível quanto a coloração pela prata (Warthin-Starry) (18,22,37,172) proposta por Marshall e cols. (133,195). A técnica de Warthin-Starry é cara, demorada e de difícil feitura, ao contrário da de Giemsa que é rápida, barata e, inclusive, de feitura mais fácil que a H-E (42,137). Ao Giemsa, não há boa coloração da mucosa gástrica

propriamente dita, mas os Hp contrastam bem em rosa-azulado contra um fundo azul claro.

Outras técnicas de coloração foram propostas, mas nenhuma delas ganhou popularidade como H-E, Giemsa e Warthin-Starry. O corante laranja-acridina proposto por Walters (252) é técnica de fácil execução, boa sensibilidade, entretanto necessita de microscopia de fluorescência. A técnica de Gimenez cora os organismos em carmin contra um fundo azul-esverdeado. É método tecnicamente mais difícil e de menor especificidade, pois ocorrem precipitados negros que, às vezes, confundem-se com os próprios bacilos (139). O método de Gram, modificado através do acréscimo de carbolfucsina como contracorante, permite a detecção de Hp em cortes histológicos já embebido em parafina, entretanto com sensibilidade menor que Giemsa e o próprio H-E (137). O método de Gram também pode ser usado em esfregaços com diagnóstico rápido logo após a endoscopia com feitura da biópsia (23). O acréscimo de tartrazina à fucsina básica consiste no corante de Hopps-Brown que oferece ótimo contraste do Hp - corado em púrpura - com a camada de muco - corada em amarelo claro. (124)

Métodos imunohistoquímicos - anticorpos monoclonais, imunoperoxídase - também já foram utilizados no diagnóstico do Hp, mas acrescentam muito pouco às técnicas convencionais de coloração (18,137), tendo como desvantagens principais sua difícil elaboração e alto custo.

Para que haja um diagnóstico histológico preciso da gastrite, bem como a detecão do Hp nos casos em que os bacilos são menos numerosos, um número mínimo de biópsias é recomendado. Os autores do Sistema Sydney recomendam a feitura de duas biópsias no antro e duas no corpo (183,236). Além disso, essas biópsias devem ser feitas sobre uma mucosa intacta (não erosada), entre 3 e 5cm do piloro no caso do antro, e evitando a pequena curvatura, onde ocorre mais freqüentemente metaplasia intestinal (129,183). Em nosso estudo, realizamos 4 biópsias emcada câmara gástrica, inclusive na pequena curvatura. Entendemos que, embora onde haja metaplasia intestinal ocorra rarefação e às vezes desaparecimento do Hp, a metaplasia intestinal é um dos muitos aspectos da gastrite por Hp que também deveria ser pesquisado. (32)

A distribuição da infecção por Hp não envolve uniformemente o estômago, sendo caracteristicamente relatada uma distribuição multifocal da lesão. Na verdade, esta afirmação aplica-se mais às gastrites de corpo, pois no antro a inflamação é quase que contínua (151,261). Assim, no antro, duas biópsias são suficientes para obter-se uma boa amostra do quadro histopatológico (18), conforme recomenda o estudo de Sydney (183,236). Mas Bayerdörffer e colaboradores necessitaram de um total de 10 biópsias em distintos locais para que todo um grupo de 32 pacientes com diagnóstico de gastrite crônica se mostrasse positivo para Hp (5). Também deve-se ter em mente que a visualização de gastrite à H-E, deve levar o patologista a uma busca mais intensa de Hp ou feitura de novas lâminas ou de outra coloração.

Embora se haja chegado a uma boa uniformidade diagnóstica entre aqueles que adotaram a classificação de Sydney, o limite entre o que constitue uma mucosa normal e uma mucosa com gastrite crônica leve sem atrofia (antiga crônica superficial leve) ainda permanece tênue. A maioria dos patologistas aceita como dentro dos limites da normalidade a presença de alguns linfócitos (20). Entretanto, uma fronteira exata entre o normal e o patológico não existe (20), ficando o diagnóstico na dependência da experiência pessoal do patologista ou critérios parciais. Por exemplo, a presença de Hp e alguns linfócitos já sugeririam o diagnóstico de gastrite, enquanto que na presença da mesma quantitdade de linfócitos, estando o Hp ausente, o diagnóstico poderia ser outro.

Helicobacter pylori foi visto em 87 dos 97 (89,6%) casos de gastrite e em nenhum caso, onde a mucosa era normal. Este achado não difere do relatado na literatura (5,42,100,140,177,187,189). Também pudemos observar em relação à morfologia da gastrite por Hp, uma relação positiva entre a presença de folículos linfóides e densidade da bactéria. Estes eram presentes em 10% das lâminas onde era ausente o Hp, em 23,1% dos casos com densidade leve, 62% daqueles com densidade moderada, e 60% quando a presença de Hp era intensa ($p<0,001$). A freqüência por nós observada de folículos linfóides (42,5%) na gastrite por Hp é intermediária à da relatada na literatura (de 27 a 85%) (179,263). A morfologia da gastrite por Hp está

descrita no item 4.4.1.

A fraca correlação existente entre macroscopia e microscopia, no que se refere ao diagnóstico das gastrites, é bastante documentada (46,97,125,192,236,243), daí o porquê de alguns autores (32,194) não admitirem o termo gastrite endoscópica. Em nosso trabalho, o diagnóstico endoscópico de gastrite demonstrou uma baixa sensibilidade (46%), mas uma especificidade e valor preditivo positivo de 100%. Isto se deve, provavelmente, aos critérios mais restritos que utilizamos para diagnosticar gastrite endoscópica. É demonstrada uma ótima correlação macroscopia/microscopia entre os casos mais floridos (severos) de gastrite (236). Ao contrário, em muitos casos em que a mucosa é endoscopicamente normal, pode ocorrer gastrite microscópica, tanto que, em nossa série, 54% dos casos de gastrite apresentavam macroscopia normal.

A prevalência da infecção pelo Hp encontrada em nossa amostra de assintomáticos foi de 55%. Uma freqüência 26% inferior que a vista pelo grupo de Belo Horizonte (23), quando analisou uma população assintomática de baixa renda como a nossa. O que ressalta ainda mais a menor freqüência da infecção no Rio Grande do Sul é que nosso grupo controle é, em média, 15 anos mais velho que o estudado por Paula Castro e colaboradores. A prevalência da infecção em assintomáticos, em vários países, encontra-se na Tabela 4.

7.4 Gastrite por Helicobacter pylori e Dispepsia Não-ulcerosa

Antes da redescoberta do Hp por Marshall e Warren (253), a gastrite crônica "idiopática" (não específica) era largamente aceita como uma entidade assintomática e uma conseqüência natural do envelhecimento (88,225,245). Com a comprovação de que o Hp era causador de gastrite (133), o debate ressurgiu e muitos autores passaram a responsabilizar a infecção do estômago por essa bactéria como a causa da DNU. (38,108,129)

Embora dispepsia seja bastante freqüente na população - dois recentes estudos, um americano (223) e um norueguês (7) relataram prevalências de 15 e 19% respectivamente -, a infecção por Hp é ainda mais freqüente (ver item 3.5) atingindo quase que universalmente algumas populações de países do terceiro mundo, quando pesquisado através da sorologia (1,23,71). Em estudos endoscópicos, tanto europeus (8,205) como americanos (42), a gastrite também acometeu boa parte da população assintomática. E, ao contrário da epidemiologia da gastrite por Hp que aumenta progressivamente com a idade, a DNU é mais prevalente entre 30 e 50 anos. (77)

A freqüência de Hp na DNU varia de 37 a 87%, na dependência dos critérios diagnósticos para DNU, região geográfica, grupo etário e social estudados (54,60,104,109,122,125,187,192,196,202,213,242). Estudos não controlados em nosso país encontraram uma freqüência ao redor de 80-85% da infecção por Hp em pacientes com DNU (50,125), uma prevalência em torno de 20% maior que a por nós observada.

Vários outros estudos de casos-controles compararam a freqüência de Hp em assintomáticos e em pacientes com DNU. Wyatt (264) observou que apenas 36% de doadores de sangue com reação IgG Anti-Hp positiva apresentavam história de dispepsia contra 22% dos IgG Anti-Hp negativos, mostrando que na maioria da população infectada a gastrite é uma doença clinicamente silenciosa. Al Moagel e cols (1) encontraram uma seroprevalência de 67% entre doadores de sangue com dispepsia e de 66%

entre doadores de sangue assintomáticos. Outros (108) descrevem estudos em que há maior consumo de antiácidos em doadores Anti-Hp positivos do que em Anti-Hp negativos.Entretanto o Hp está firmemente associado à úlcera péptica e esta associação pode facilmente explicar um maior consumo de antiácidos nessa população. Vários estudos encontraram uma maior freqüência de gastrite por Hp em pacientes com DNU do que em controles (109,178,187,192,213). Nos estudos de Rauws (187) e Petross (178) e cols., os controles eram significativamente mais jovens que o grupo estudado - em torno de 15 a 20 anos - o que é um sério viés, já que é sabido que a prevalência de Hp aumenta de acordo com o envelhecimento da população (item 3.5). Lambert e cols (109) consideraram como DNU aqueles pacientes com história pregressa de úlcera péptica e que não apresentassem úlcera ativa à endoscopia, quando sabe-se que esta situação exclue esses pacientes como portadores de DNU (24). Strauss e cols. (213) englobaram, sob o mesmo teto, pacientes com DNU, úlcera, neoplasia, e consideraram Hp em geral contra controles, não separando realmente quais pacientes apresentavam DNU. Rokkas e cols. (192), na Inglaterra, encontraram uma freqüência de 45% de infecão por Hp em 40 pacientes com DNU contra 13% em 15 controles com anemia ferropriva. A freqüência de Hp encontrada pelos autores nos pacientes com DNU é pouco superior à média da população inglesa, mas seus controles apresentaram uma freqüência bem inferior à da população assintomática inglesa (142). Talvez o pequeno número de casos investigado pelos autores explique essa discrepância.

Como em nosso trabalho, quatro publicações de desenho epidemiológico similar - casos controles - na Alemanha (104), Finlândia (245), Itália (54) e Estados Unidos (202), encontraram uma prevalência semelhante de gastrite por Hp em pacientes com DNU e controles sem dispepsia. Estudos em populações não-caucasóides, como o de Kang e cols (97), não encontraram uma associação entre DNU e Hp quando investigaram chineses, hindus e malaios. Na Colômbia, um estudo encontrou maior freqüência de Hp em voluntários que em pacientes com DNU (216). Lambert (108) alega que tais estudos - caso controle - não são possíveis de serem feitos em países subdesenvolvidos como o nosso, tamanha a freqüência de Hp nessas populações.

O estudo realizado na cidade norueguesa de Sorreisa é o único estudo populacional sobre dispepsia e Hp publicado até este momento (março de 1993) (8,216). Entretanto, este estudo apresenta um conceito muito liberal de dispepsia não-ulcerosa. Para serem considerados como portadores de DNU bastava aos pacientes negarem história documentada de úlcera, cardiopatia, litíase, e responderem afirmativamente à seguinte pergunta: o Sr. já apresentou alguma vez dor abdominal superior que durasse duas ou mais semanas? Certamente muitos pacientes com cólon irritável, verminoses ou outras situações - estresse - seriam considerados como portadores de DNU. O estudo apresentava como seu objetivo inicial avaliar o significado clínico de um termo endoscópico escandinavo introduzido por Nesland e Berstad - alterações erosivas pré-pilóricas (8,9). Estes dois últimos autores descreveram em 1985 uma classificação baseada na presença de pregas balonadas no antro pré-pilórico e dividiram estas alterações erosivas pré-pilóricas em 3 graus; 1° grau: somente pregas balonadas; 2° grau: estrias e pontos vermelhos; e 3° grau: erosões macroscopicamente formadas. No estudo de Sorreisa (8), com mais de 600 pessoas, as alterações erosivas foram vistas em 38,5% daqueles incluídos no conceito de dispepsia e 35% dos assintomáticos. Este achado endoscópico correspondia microscopicamente à gastrite; entretanto, não à gastrite por Hp. Noutra publicação, utilizando-se dos mesmos pacientes, este grupo norueguês (7,8) encontrou Hp em 48% dos pacientes dispépticos e em 36% dos não-dispépticos ($p<0,004$). Entretanto, se excluirmos 31 casos entre os dispépticos que apresentavam bulbo deformado ou úlcera ativa, a prevalência de Hp entre os dispépticos cai para 37,6%, uma diferença não significativa em relação ao grupo sem dispepsia. (7)

Além de a DNU ser um diagnóstico de exclusão, baseado em sintomas, muitos autores, nas suas investigações, não apresentam uma definição clara e precisa do que conceituam como DNU, com freqüência incluindo pacientes com úlcera péptica e cólon irritável no seu material de estudo (108,238). Essa dificuldade fica clara a tal ponto que Bartlett (4) a qualifica como "um complexo sintomático algo nebuloso". Talvez, a DNU albergue diferentes afecções com distintas etiologias sob um mesmo teto. Ou, então, poderiam tratar-se de diferentes subgrupos de uma mesma doença. Esses subgrupos seriam constituídos de pacientes com sintomas e curso clínico

homogêneos, na dependência de uma etiopatogenia comum (15). Tal como ocorre no cólon irritável, um diagnóstico baseado num conjunto de sintomas tornou possível a uniformização e o conceito da entidade clínica DNU, o que é fundamental para que seja definida sua etiologia (15,24). Assim, não é de surpreender que muitos pesquisadores tenham se empenhado em investigar o papel do Hp na DNU ou, ao menos, como fizemos, em subgrupos de pacientes com DNU.

Para se investigar uma associação de causalidade entre duas variáveis - agente agressor e doença - várias condições - fatores epidemiológicos - necessitam ser satisfeitos. Freqüentemente os médicos, especialmente quando lidam com doenças infecciosas, referem-se a um agente único como causador da doença. Este tipo de abordagem monofatorial foi primeiramente sugerido por Pasteur que relacionou determinada doença a determinada bactéria (29). Os postulados de Koch, relacionando determinado agente infeccioso com determinada doença foram largamente comprovados no caso da gastrite e do Hp (167). Uma associação DNU e Hp jamais poderia ser sugerida de acordo com esses postulados, pois uma parcela dos dispépticos não é infectada por essa bactéria e, por outro lado, inúmeros indivíduos infectados jamais desenvolvem sintomas. Para doenças com grande período de latência entre início da agressão e aparecimento dos sintomas, como seria o caso da DNU, os preceitos de Bradford-Hill são mais adequados que os de Koch ou Pasteur. (108,167)

Em síntese, esses preceitos quando analisados no estudo da relação Hp/DNU podem ser assim apreciados:

a) a causa deve preceder o efeito. Esse preceito é, de fato, observado, pois a infecção em geral é adquirida na infância e a DNU se manifesta na vida adulta;

b) solidez da associação, apreciada através do risco relativo, isto é, a relação entre o risco dos portadores de Hp e dos não-portadores de desenvolverem DNU não é alta, mesmo quando analisados os trabalhos que defendem essa associação;

c) gradiente biológico,ou seja, relação dose-doença, isto é, uma maior exposição ao Hp implicaria em maior chance de adquirir a DNU. Numerosos trabalhos evidenciaram a inexistência de relação entre comprometimento da mucosa gástrica e DNU (223). Em nosso trabalho evidenciamos a inexistência de uma relação entre densidade da infecção e DNU;

d) consistência, isto é, o achado da associação Hp/DNU em diferentes grupos populacionais. Essa relação não tem sido observada em numerosos estudos já citados;

e) plausibilidade biológica - é indubitável uma relação causal Hp/gastrite. O problema, entretanto, está em saber se essas lesões são ou não capazes de produzir alterações motoras ou dor (25,250,256);

f) coerência - diz respeito, no caso em questão, à coerência que deva existir entre a teoria que defende o papel do Hp na fisiopatologia da DNU e o que sabemos desta entidade. O conceito de DNU, tal como já discutido, é variável, incluindo muitas vezes grupos bastante heterogêneos. Esse fato dificulta muito a comparação entre os diferentes estudos epidemiológicos. Além disso, sendo a fisiopatologia da DNU multifatorial, não parece coerente aceitar um único agente etiológico para explicar esta doença.

Os preceitos de Bradford-Hill foram desenvolvidos nas décadas de 1950-1960, para demonstrar associação de exposição a determinado agente e câncer; entretanto, a DNU é uma doença heterogênea, ao contrário do câncer, e talvez todos esses preceitos epidemiológicos de causalidade não possam a ela serem aplicados. (108)

Sendo a DNU uma entidade heterogênea, uma associação de gastrite por Hp com um determinado subgrupo de pacientes seria uma grande demonstração de associação causal. Entretanto, nós não pudemos observar uma maior prevalência de infeção em um subtipo de DNU em relação aos outros (tipo - úlcera, 58%; tipo - dismotilidade, 58,3%; tipo - inespecífico, 66,6%). Vários estudos também avaliaram se determinados sintomas, ou subgrupo de pacientes com DNU, estavam associados à DNU Hp+, surgindo resultados conflitantes.

Segundo Marshall (129), o único sintoma dispéptico associado ao Hp era eructação. Ela seria devida à produção de CO2 e amônia, gerada pela hidrólise da uréia. Vaira (244) e Rokkas (192,193) descrevem que apenas a plenitude epigástrica pós-prandial estaria associada à gastrite por Hp, explicando-a também pela liberação de gases (amônia, CO2) no estômago.

Tucci e cols. relatam que dor epigástrica, em especial em queimação, era mais comum em pacientes DNU Hp+ e, por outro lado, plenitude pós-prandial era mais comum na ausência de Hp (235). Como pode observar-se, não há uma concordância de resultados quanto a quais sintomas, ou que tipo de DNU está associada ao Hp. Na verdade, a maioria dos estudos não encontrou associação entre sintomas e ausência ou presença de gastrite por Hp nos pacientes com DNU (6,69,108,120,167,213,216). Segundo Talley (216), alguns desses estudos que encontraram associação entre determinado sintoma e gastrite por Hp podem ter assim concluído por falácias estatísticas. Por exemplo, associações entre doenças ocorrem ao acaso quase que inevitavelmente quando se estuda múltiplas variáveis sem executar correções para as variáveis (análise multivariada).

A associação entre Hp e DNU também carece de mecanismos fisiopatológicos que a explique. Segundo Tytgat (237), a dor na gastrite (ou duodenite) poderia originar-se pela estimulação de neurotransmissores parácrinos pelo processo inflamatório. A variabilidade sintomática na DNU seria explicada também pela variabilidade de neurotransmissores de paciente a paciente. Da mesma forma, o infiltrado leucocitário produziria distúrbios na motilidade gástrica através da lesão de nervos aferentes, e assim ocorreriam os sintomas de plenitude pós-prandial ou dor (167). Essa hipótese contrapõe-se a da produção de gases pela bactéria proposta por Marshall. (129)

A comparação entre estudos que avaliam a motilidade gástrica é prejudicada pelas diferentes técnicas manométricas e de registro das atividades motora e elétrica utilizadas pelos autores (108). O grupo de Malagelada (126,149) não encontrou associação entre anormalidades manométricas ou de esvaziamento gástrico e sintomas dispépticos, sendo

observada hipomotilidade pós-prandial antral em pacientes com gastrite e úlcera péptica (149). Waldron e cols. não observaram diferenças fisiopatológicas (tempo de esvaziamento gástrico e resposta secretória à gastrina) entre os diferentes grupos de pacientes com DNU (tipo úlcera, tipo dismotilidade, etc.) (250). Apenas que o tempo de esvaziamento gástrico, bem como o tempo de trânsito oro-cecal foi visto ser signficativamente maior em pacientes com DNU do que em controles, independentemente do tipo de DNU (250,256). Entretanto, em ambos estudos, a alteração da motilidade encontrada na DNU era vista não importando se o paciente era Hp positivo ou negativo. Autores italianos (235) chegaram a encontrar maior freqüência de retardo do esvaziamento gástrico em pacientes DNU Hp- do que nos Hp+.

Através desses estudos pode concluir-se que seja muito pouco provável que a resposta inflamatória gerada pela bactéria seja capaz de provocar alterações na motilidade gástrica; bem como fica posto em dúvida o valor das subclassificações da DNU adotada em1988 (24) pela sua falta de correspondência fisiopatológica.

A relação atividade inflamatória-sintomas foi celebremente proposta por De Luca em seu editorial "No acid, no polys, no active gastritis, no dyspepsia" (38). Nessa publicação, o autor propõe a gastrite crônica ativa como responsável pela dispepsia em pacientes sem outra lesão orgânica, sugerindo também a gastrite por Hp como sendo a "doença de Moynihan". A doença de Moynihan seria a dor na "fase não-ulcerativa de uma úlcera" (211). O autor inclusive compara a dor cíclica da DNU com a periodicidade da úlcera; no caso da gastrite seria por reativação dos polimorfonucleares como num "rash" cutâneo e na úlcera por recidiva da cratera (38). Entretanto, De Luca não encontra explicações para a grande quantidade de pessoas com morfologia (macroscópica e microscopicamente falando) normal e DNU e atribui a presença de gastrite ativa em assintomáticos a uma fase quiescente da doença.

Nós não observamos uma maior freqüência da atividade da gastrite entre DNU e controles (42,8 x 44,4%), ou qualquer subgrupo de DNU e controles. Além disso, 57% dos pacientes com DNU e gastrite não apresen-

tavam atividade e, no total, 71% dos pacientes com DNU não apresentavam infiltrado polimorfonuclear na mucosa gástrica. A associação dispepsia-atividade inflamatória também foi estudada por outros grupos. Toukan (232) encontrou maior densidade de infiltrado inflamatório em 31 pacientes com DNU do que em controles. Uma relação entre severidade da gastrite e severidade dos sintomas também é relatada por outro grupo (108). Collins e cols. (25), utilizando-se de análise citométrica por computador, não encontraram maior densidade nem de polimorfonucleares, nem de linfócitos, nem de Hp nas gastrites dos pacientes com DNU em relação a controles. Os pacientes com úlcera duodenal apresentavam maior infiltrado inflamatório que os controles e os com DNU. Isto era de se esperar, já que a reação inflamatória provém da úlcera e não que a reação inflamatória seja a causa dos sintomas nos pacientes com úlcera. A exemplo deste estudo, outros três também não encontraram relação densidade do infiltrado inflamatório-Hp-DNU (92,203,216). É difícil conceber uma relação grau de atividade-sintomas, como há entre grau de atividade-densidade de Hp, pois boa percentagem dos sintomáticos sequer apresentam gastrite e, mesmo entre aqueles infectados pelo Hp, alguns apresentam estrutura histológica normal (122). Outro questionamento à relação atividade inflamatória-sintomas é que, ao contrário dos sintomas que flutuam, o processo inflamatório é constante, com poucas alterações, e sua evolução é em direção à diminuição da atividade leucocitária com metaplasia e atrofia. (100,205,216)

Sendo a gastrite por Hp a causa da DNU em alguns pacientes, sua cura deveria levar à eliminação dos sintomas. Alguns trabalhos avaliaram o efeito da erradicação do Hp - com bismuto coloidal ou antibióticos - nos sintomas da DNU. Com a erradicação da infecção deveria teoricamente desaparecer a doença - a DNU.

Na Tabela 8 estão citados os 8 estudos, listados no Index Medicus até 1992, supostamente duplo-cegos e randomizados que confrontaram bismuto coloidal e placebo na DNU.

Os trabalhos liderados por Rokkas (193), Goh (69), Kang (96) e Borody (16) encontraram uma relação entre supressão do Hp e alívio

dos sintomas. O estudo de Rokkas (193),embora controlado, não era randomizado (247), o mesmo ocorrendo com o de Borody (16). Nos estudos realizados no Oriente (69,96) incluiam-se pacientes com DNU Hp+ e Hp-, sendo assim pequena a amostra de pacientes Hp+ a serem randomizados. O que valoriza o papel do Hp nos sintomas dos pacientes nesses dois estudos é que entre os DNU Hp- o efeito terapêutico do bismuto era igual ao do placebo. Deve-se ter em mente que esses estudos que referem um efeito benéfico do bismuto nos sintomas dos pacientes com DNU Hp+ estão fundamentados em duas observações: a) uma porcentagem maior, mas não todos, de pacientes tratados com bismuto em relação àqueles com placebo se tornam assintomáticos; b) o número dos sintomas apresentados ou a intensidade dos mesmos era diminuído mais freqüentemente sob o efeito do bismuto do que com placebo. Caso o Hp estivesse associado ou fosse fator causal "sine qua non", deveria ocorrer desaparecimento dos sintomas em todos os pacientes nos quais fosse erradicado/suprimido.

Lambert (108,109) também conclui por um efeito favorável da supressão do Hp nos sintomas dispépticos, pois 64% do grupo com DNU Hp+ melhorara após o tratamento com bismuto. Entretanto, 56% dos tratados com placebo também haviam melhorado dos sintomas (109). O autor considerou resposta positiva a melhora dos sintomas em, pelo menos, um grau de uma escala de 1 a 4. Entre os com DNU Hp-, 78% responderam ao bismuto e 67% ao placebo. Loffeld e cols., noutro estudo randomizado, supostamente cego, utilizando-se apenas de pacientes com DNU Hp+ e gastrite com atividade observaram uma redução dos sintomas em 66% dos pacientes tratados e 71% dos controles. Nesse estudo, o índice de supressão do Hp obtido com bismuto foi de 30% (a metade da resposta sintomática), o que demonstra que a resposta sintomática à droga parece não depender da supressão do germe. Patchett e cols., utilizando-se de terapêutica tríplice para o Hp em 83 pacientes, não observaram diferenças nos sintomas (quantidade e qualidade) daqueles pacientes que erradicaram o Hp em relação àqueles que persistiam com a bactéria. Também não houve relação entre o quadro histológico e sintomas (169). Elta (46), num estudo com apenas 10 pacientes seguidos por até quatro anos, os quais haviam sido tratados para Hp, não observou relação entre recidiva do Hp e recidiva da DNU.

Na verdade, nenhum desses 8 estudos que comparam bismuto contra placebo na DNU foi epidemiologicamente adequado. O bismuto escurece os lábios e as fezes, o que torna impossível realizar um estudo verdadeiramente cego (20,247), pois tanto pacientes, quanto pesquisadores, fatalmente acabam sabendo quem está recebendo a droga. Em um estudo aberto, os pacientes tendem a melhorar ou não de acordo com a atenção que recebem dos médicos - efeito Hawthorne. Se os médicos estão interessados no estudo de determinado medicamento, passam a dar atenção especial àqueles pacientes que o recebem. Um exemplo disso é o que ocorreu no estudo de Rokkas e cols. (193), no qual a resposta sintomática ao placebo foi zero, concluindo-se por uma melhora significativa entre os pacientes com DNU que receberam bismuto. Ora, sabe-se que os pacientes com DNU respondem notoriamente bem a placebo (109,167,222), mas naquele estudo não houve nenhuma resposta sintomática, ao contrário do grupo tratado com bismuto que recebia "cegamente" a droga.

Outro fator de confusão nesses estudos é a avaliação dos sintomas e da resposta sintomática, principalmente esta última que é bastante subjetiva. A maioria dos trabalhos não utilizou critérios adequados de apreciação dos sintomas (4,15,20,109,247), já que a percepção e quantificação da dor varia de pessoa a pessoa e de acordo com o estado psicológico do ser humano naquele momento, podendo o paciente "sentir diferentemente a mesma dor", de acordo com o seu estado emocional no momento. Nem todos estudos excluíram o cólon irritável como responsável pelos sintomas (205,202,221,163,24816,109,141,193,247). Alguns autores também propõem um efeito antidispéptico do bismuto, independentemente de sua ação anti-Hp, já que a droga reduzira significativamente os sintomas da DNU,mesmo em pacientes Hp- (193,216), o que não foi observado por outros autores (69). Este efeito antidispéptico visto nesses trabalhos pode ser mais um exemplo do efeito Hawthorne em estudos onde os pacientes recebem abertamente a droga (sem cegamento). Por fim, as dificuldades metodológicas com o uso do bismuto são tantas que Van Zanten e Tytgat concluíram que nenhum tratamento até aquela data havia mostrado ser realmente efetivo contra a DNU e os "sintomas de gastrite". (247)

Tabela 8

Estudos onde foi feita terapêutica anti-Hp (bismuto coloidal) na DNU

Autor Principal (Ref.)	N.	Droga(s)	Supressão (%)*	Resp.sintomática
Borody (16)	43	Bismuto	?	SIM
Goh (69)	71	Bismuto	81	SIM
Kang (96)	51	Bismuto	89	SIM
Lambert (109)	33	Bismuto	73	NÃO
Loffeld (119)	50	Bismuto	30	NÃO
McNulty (141)	50	Bismuto	78	NÃO
		Eritromicina	7	NÃO
Patchett (169)	83	Bismuto	49	NÃO
		Amoxacilina		
		Metronidazol		
Rokkas (193)	52	Bismuto	83	SIM

* É usado o termo supressão, ao invés de erradicação como nos trabalhos originais, pois erradicação significa ausência de Hp um mês após o término do tratamento, o que não era verificado em todos os estudos listados.

Em outros estudos foi avaliado o efeito de antibióticos na erradicação de sintomas da DNU e do próprio Hp (150,167,216). Em nenhum deles houve efeito sintomático superior a placebo. Antibióticos administrados isoladamente dificilmente suprimem o germe, quanto mais o erradicam, o que torna prejudicada a avaliação desses estudos (131). Além disso, os antibióticos usados: amoxacilina, furazolidona e nitrofurantoína, algumas vezes produzem, como efeito colateral, sintomas dispépticos. A melhor terapêutica conhecida para a gastrite por Hp, a terapia tríplice com bismuto mais dois antibióticos, só foi relatada em uma carta, na qual Talley e cols. não encontraram efeito benéfico com a erradicação do germe (220). Entretanto, neste comunicado, apenas 7 pacientes haviam sido tratados, o que impede qualquer conclusão.

Estudos randomizados realmente cegos (com placebo que escureça fezes e lábios!) e com maior amostra que a de Talley (220) necessitam ser realizados para esclarecer em definitivo essa questão. Até então pode inferir-se que o germe não apresenta relação causal direta com a DNU por várias razões aqui enumeradas, sendo a principal delas a alta prevalência de infecção em assintomáticos. A falta de um determinado quadro sintomático específico quando se comparam pacientes DNU Hp+ e Hp- mostra que tanto infectados como não-infectados são acometidos da mesma doença, e que a presença do germe não é capaz de distinguir um grupo do outro. Ou seja, não se consegue determinar um complexo clínico DNU Hp+. Aceitando o Hp como agente causal da DNU, restariam explicar sintomas cíclicos na presença de uma infecção permanente, bem como a identificação de outro(s) fator(es) predisponentes da DNU para justificar a grande quantidade de pessoas Hp+, mas assintomáticas.

8. CONCLUSÕES

De acordo com as condições especificadas neste trabalho e análise dos dados obtidos, as seguintes conclusões podem ser alcançadas:

1. Não foi encontrada uma relação entre gastrite por Helicobacter pylori e dispepsia não-ulcerosa.

2. Não foi observada associação entre gastrite por Helicobacter pylori e qualquer dos subtipos de dispepsia não-ulcerosa estudados.

3. Não foi vista relação entre atividade da gastrite por Helicobacter pylori e sintomas.

4. A endoscopia se mostrou um método pouco sensível, mas bastante específico no diagnóstico da gastrite por Helicobacter pylori.

5. O Helicobacter pylori se responsabiliza pela grande maioria das gastrites em nosso meio.

6. A infecção por Helicobacter pylori atinge mais da metade da população assintomática de baixa renda em nosso meio.

9. RESUMO

Foi realizado um estudo de caso-controle com o objetivo de verificar se existe associação entre a gastrite por Helicobacter pylori (Hp) e a dispepsia não-ulcerosa (DNU). Analisaram-se 103 pacientes com DNU e 42 controles sem dispepsia pareados para cor, idade e sexo. A pesquisa de Hp foi feita através de biópsia endoscópica e coloração histológica através do método de Giemsa. Dos pacientes com DNU, 70 (68%) apresentavam gastrite, sendo o Hp identificado em 64 casos (91,4% das gastrites). No grupo assintomático, 27 (64%) apresentavam gastrite e em 23 (85,1%) casos o Hp foi visualizado. Não foi observada diferença estatística na freqüência de gastrite por Hp entre controles e dispépticos. Também não foi encontrada maior prevalência de Hp entre os subtipos tipo-úlcera, tipo-dismotilidade e tipo-não-especificado de DNU, quando comparados entre si ou com o grupo controle. Embora o Hp seja responsável pela grande maioria dos casos de gastrite em nosso meio, bem como atinge boa parte da população assintomática, a doença diretamente por ele causada, a gastrite, não parece produzir sintomas.

10. SUMMARY

Helicobacter pylori - associated gastritis and non-ulcer dyspepsia. A contribution to its study.

A case-control study was done, in order to verify if there is an association between Helicobacter pylori-associated gastritis and non-ulcer dyspepsia (NUD). We analysed 103 NUD patients and 42 controls without dyspepsia paired for age, sex and race. H. pylori identification was done by endoscopic biopsy and Giemsa stain. Gastritis was diagnosed in 70 (68%) patients of the NUD group, of whom 64 (91.4%) harbour the organism in their stomachs. In the control group, 27 (64%) had gastritis and in 23 (85.1%) of these patients, the germ was seen. We did not observe statistical difference in the prevalence of H. pylori-associated gastritis between controls and dyspeptic patients. We also could not find any increased prevalence of the infection among NUD sub-groups (dysmotility-like, ulcer-like and unspecified) and controls. Although H. pylori is the cause of the vast majority of gastritis cases and infects the majority of the assymptomatic population in our county, the disease directly caused by it, gastritis, seems to be symptomless.

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Al-Moagel MA, Evans DG, Abdulghani ME et allii. Prevalence of Helicobacter pylori infection in Saudi Arabia and comparison of these with and without upper g.i. symptoms. Am J Gastroenterol 85(8):944-8, 1990.

2- Asaka M, Kimura T, Kudo M et allii. Relationship of H. pylori to serum pepsinogens in an asymptomatic Japanese population. Gastroenterology 102:760-6, 1992.

3- Barthel JS, Everett ED. Diagnosis of Campylobacter pylori infections: the gold standard and the alternatives. Rev Infect Dis 12(suppl):S107-S114, 1990.

4- Bartlett JG. Campylobacter pylori: fact or fancy? Gastroenterology 94:229-38, 1988.

5- Bayerdörffer E, Oertel H, Lehn N et allii. Topographic association between active gastritis and C. pylori colonization. J Clin Pathol 41:834-9, 1989.

6- Bechi P, Dei R, Amorosi A, Marcuzzo G, Cortesini C. Helicobacter pylori and luminal gastric pH. Relationships in non-ulcer dyspepsia. Dig Dis Scie 37(3):378-84, 1992.

7- Bernesen B, Johnsen R, Bostad L. Is Helicobacter pylori the cause of dyspepsia? Br Med J 304:1276-9, 1992.

8- Bernesen B, Johnsen R, Straume B, Burhol PG. Erosive Pre-pyloric changes in dyspeptics and non-dyspeptics in a defined population. The Sorreisa Gastrointestinal Disorder Study. Scand J Gastroenterol 27:233-7, 1992.

9- Berstad A, Nesland A. Erosive Prepyloric changes - a new entity. Scand J Gastroenterol 22(Suppl 128):94-100, 1987.

10- Bienenstock J, Befus AD. Some thoughts on the biologic role of immunoglobulin A. Gastroenterology 84:178-85, 1983.

11- Blaser MJ. Gastric Campylobacter - like organisms, gastritis, and peptic ulcer disease. Gastroenterology 93:371-83, 1987.

12- Blaser MJ. Hypothesis on the pathogenesis and natural history of Helicobacter pylori induced inflammation. Gastroenterology 102:720-7, 1992.

13- Bode G, Malfertheiner P, Ditschuneit H. Pathogenic implications of ultrastructural findings in Campylobacter pylori related gastroduodenal disease. Scand J Gastroenterol 23(suppl142):25-39, 1988.

14- Bonnevie O. Outcome of non-ulcer dyspepsia. Scand J Gastroenterol 79(suppl):135-8, 1982.

15- Bonnevie O. Future research - methodological aspects. Scand J Gastroenterol 22(suppl 128):114-16, 1987.

16- Borody TJ, Carrick J, Hazell SL. Symptoms improve after the erradication of gastric C. pylori. Med J Aust 146:450-1, 1987.

17- Brown CH, Diaz RJ, Games AD. Clinical significance of chronic gastritis. In: Thompson C, Berkowitz D and Polish E. The Stomach - including related areas in the esophagus and duodenum. New York, Grune Stratton, 1967, p. 228-43.

18- Brown KE, Peura DA. Diagnosis of Helicobacter infection. Gastroenterology Clin North Am 22(1):105-15, 1993.

19- Cann PA, Read NW. A disease of the whole gut? In: Read NW. Irritable Bowel Syndrome. London, Grune e Stratton, 1985, p. 53-66.

20- Carrick J. Problems with Clinical Trials on Campylobacter pylori. J Clin Gastroenterol 10(3):247-8, 1988.

21- Carrick J, Lee A, Hazell S, Ralston M, Daskalopoulos G. Campylobacter pylori, duodenal ulcer, and gastric metaplasia: possible role of functional heterotopic tissue in ulcerogenesis. Gut 30:790-7, 1989.

22- Clearfield HR. Helicobacter pylori: agressor or innocent bystander? Med Clin North Am 75(4):815-27, 1991.

23- Coelho LGV, Paula Castro L. Helicobacter pylori: uma década. In: Paula Castro L, Artigas GV, Rezende JM, Dantas W (eds). Gastroenterologia: condutas terapêuticas. Natal-RN, FAPEGE, 1992, p. 49-72.

24- Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G et allii. Management of dyspepsia: report of a working party. Lancet 2:576-9, 1988.

25- Collins JSA, Hamilton PW, Watt PLH, Sloan JM, Love HG. Superficial gastritis and Campylobacter pylory in dyspeptic patients - a quantitative study using computer - linked image analysis. J of Pathol 158:303-10, 1989.

26- Collins JSA, Sloan JM, Hamilton PW, Watt PCM, Love AHG. Investigation of the relationship between gastric antral inflammation and C. pylori using graphic tablet planimetry. J of Pathol 159:281-5,1989.

27- Correa P. The epidemiology and pathogenesis of chronic gastritis: three ethiologic entities. Front Gastrointest Res 6:98-108, 1980.

28- Correa P. Chronic Gastritis. A clinicopathological classification. Am J Gastroenterol 83:504-9, 1988.

29- Correa P. Is gastric carcinoma an infections disease? N Engl J Med 325(16):1170-1, 1991.

30- Correa P, Fox J, Fontham E et allii. Helicobacter pylori and gastric carcinoma: serum antibody prevalence in populations with contrasting cancer risks. Cancer 66:2569-74, 1990.

31- Correa P, Haenszel W, Cuello C et allii. Gastric precancerous process in a high risk population: Cohort follow-up. Cancer Res 50:4737-42, 1990.

32- Correa P, Yardley JH. Grading and Classification of Chronic Gastritis: one american response to the Sydney System. Gastroenterology 102:355-9, 1992.

33- Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JE et allii. Mucosal IgA recognition of H pylori 120 KdA protein, peptic ulceration and gastric pathology. Lancet 338:332-5, 1991.

34- Craig PM, Karnes WE, Territo MC, Walsh JH. Helicobacter pylori secretes a chemotactic factor for monocytes and neutrophils. Gastroenterology 98:A33, 1990.

35- De Cothi G, Newbold KM, O'Connor HJ. Campylobacter - like organisms and heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticula. J Clin Pathol 42:132-4, 1989.

36- De Dombal FT. Analysis of foregut symptoms. In: Baron JH, Moody FC eds. Butterworth's International Medical Reviews. Gastroenterology I. Foregut. London e Boston: Butterworth's 1981, p. 49-66.

37- Deltenre M, Glupzynski Y, de Prez C et allii. The reliability of urease tests, histology and culture in the diagnosis of Campylobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 24(Suppl 160):19-24,1989.

38- De Luca VA. No acid, No polys - No active gastritis, No dyspepsia. J Clin Gastroenterol 11(2):127-31, 1989.

39- Dent JC, Mc Nulty CAM, Uff JC et allii. Spiral organism in the gastric antrum. Lancet 2:242-4, 1987.

40- Dixon MA. Helicobacter pylori and peptic ulceration: histopathological aspects. J Gastroenterol Hepatol 6:125-30, 1991.

41- Dooley CP, Cohen H. The clinical significance of Campylobacter pylori. Ann Intern Med 108:70-79, 1988.

42- Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL et allii. Prevalence of Helicobacter pylori infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 321:1562-6, 1989.

43- Dye KR, Marshall BJ, Frierson HF et allii. Campylobacter pylori colonizing heterotopic gastric mucosa in the rectum. Am J Clin Pathol 93:144-7, 1990.

44- Elta GH. Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. R Infect Dis 13(suppl 8):5696-9, 1991.

45- Elta GH, Appelman HD, Behler EM et allii.
A study of the correlation between endoscopic and histological diagnosis in gastroduodenitis. Am J Gastroenterol 82:739-45,1987.

46- Elta GH, Murphy R, Behler EM et allii. Campylobacter pylori in patients with dyspeptic symptoms and endoscopic evidence of erosion(s). Am J Gastroenterol 84(6):643-6,1989.

47- Engstrand L, Pählson C, Schwan A et allii. Monoclonal antibodies for detection of C. pylori in biopsy smears and frozen sections. Scand J Gastroenterol 23:50-2, 1988.

48- Ernst PB, Pecquet S. Interactions between Helicobacter pylori and the local mucosal inmune system. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187):56-64, 1991.

49- Ewing J. Detecting Alcoholism. The CAGE questionnaire. JAMA 252:1905-7, 1984.

50- Ferrari JR, Geocze S, Trabulsi LR, Toledo MRF, Vilela MP. Campylobacter pylori in dyspeptic patients. Rev Hosp SPaulo - Esc Paul Med 1:65-8, 1989.

51- Ferrero RL, Lee A. The importance of urease in acid protection for the gastric colonizing bacteria: H pylori and H felis sp. Micro Ecol Health Dis 4:121-34,1991.

52- Fich A, Carel R, Kent D et allii. Seroepidemiology of Helicobacter pylori in the Israeli population. Gastroenterology 102:A68, 1992.

53- Figura N, Guglielmetti P, Rossolini et allii. Cytotoxin production by Campylobacter pylori strains isolated from patients with peptic ulcers and from patients with chronic gastritis only. J Clin Microbiol 27:225-6, 1989.

54- Fiocca R, Villani L, Luinetti O et allii. Helicobacter colinization and histological profile of chronic gastritis in patients with or without dyspepsia, mucosal erosion and peptic ulcer. A morphological approach to the study of ulcerogenesis in man. Virchow's A Pathol Anat 420:489-98, 1992.

55- Fiocca R, Villani L, Turpini F, Turpini R, Solcia E. High incidence of Campylobacter - like organisms in endoscopic biopsies from patients with gastritis, with or without peptic ulcer. Digestion 38:234-44, 1987.

56- Forman D, Newell DG, Fullerton F et allii. Association between infection with Helicobacter pylori and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. B Med J 3092:1302-4, 1991.

57- Forman D, Sitas F, Newell DG et allii. Geographic association of H pylori antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. Int J Cancer 46:608-11, 1990.

58- Foxall PA, Hu LT, Mobby HL. Use of polymerase chain reaction - amplified H. pylory urease structural genes for differentiation of isolates. J Clin Microbiol 30:739-42, 1992.

59- Fukuda T, Kimura S, Arakawa T, Kobayashi K. Possible role of leukotrienes in gastritis associated with Campylobacter pylori. J Clin Gastroenterol 12(suppl 1):5131-4, 1990.

60- Gad A, Hradsky M, Fumgard K, Malmodin B, Nyberg O. Campylobacter pylori and non-ulcer dyspepsia. A prospective study in a Swedish population. Scand J Gastroenterol 24(suppl 167):44-48, 1989.

61- Galpin OP, Whitaker CJ, Dubiel AJ. Helicobacter pylori infection and overcrowding in childhood. Lancet 339:619-21, 1992.

62- Goerge AA, Tsuchiyose M, Dooley CP. Sensivity of the gastric mucosa to acid and duodenal contents in patients with non-ulcer dyspepsia. Gastroenterology 101:3-6, 1991.

63- Glass GB, Pitchumoni CS. Atrophic gastritis. Hum Pathol 6:219-50, 1975.

64- Glupczynski Y, Burette A. Drug Therapy for Helicobacter pylori infection: problems and pitfalls. Am J Gastroenterol 85(12):1545-51, 1990.

65- Goggin PM, Marrero JM, Jazravi RP et allii. Effect of Heliocbacter pylori infection on gastric mucosal hydrophobicity in man. Gastroenterology 98(5):1749A,1990 (Part 2).

66- Goodwin CS. The Sydney System: microbial gastritis. J Gastroenterol Hepatol 6:1235-7, 1991.

67- Goodwin CS, Armstrong JA. Chilvers T et allii. Transfer Campylobacter pylori and C. mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb nov and H. mustelae comb. nov. respectively. Int J Syst Bact 39:397-405, 1989.

68- Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of Helicobacter pylori. Gastroenterology Clin North Am 22(1):5-19, 1993.

69- Goh KL, Parasakthi N, Peh SC et allii. Helicobacter pylori infection and non-ulcer dyspepsia: the effect of treatment with colloidal bismuth substrate. Scand J Gastroenterol 26:1123-31, 1991.

70- Gotthard R, Bodemar G, Jönnson KA. Diagnostic outcome in patients with dyspepsia. A preliminary report. Scand J Gastroenterol 22(suppl 128):86-9, 1987.

71- Graham DY. Helicobacter pylori: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease. J of Gastroenterol Hepatol 6:105-13, 1991.

72- Graham DY, Börsch GMA. The who's and when's of therapy for Helicobacter pylori. Am J Gastroenterol 85:1552-5, 1990.

73- Graham DY, Go MF. Helicobacter pylori: current status Gastroenterology: 105:279-82, 1993.

74- Graham DY, Klein PD. What you should know about the methods, problems, interpretations and uses of urea breath tests - Editorial. Am J Gastroenterol 86(9):1118-22, 1991.

75- Graham DY, Malaty HM, Evans DG et allii. Epidemiology of H. pylori in an asymptomatic population in the United States: effect of age, race and socioeconomic status. Gastroenterology 100:1495-1501, 1991.

76- Graham DY, Michaletz P. Should I search for Campylobacter pylori in my patients? Much ado about not much. Am J Gastroenterol 83(5):481-83, 1988.

77- Greenberg RE, Bank S. The prevalence of Helicobacter pylori in non ulcer dyspepsia. Importance of stratification according to age. Arch Intern Med 150:2053-5, 1990.

78- Guelrud M, Mendoza S, Guelrud D, Essenfeld E. Comparación entre la prueba de la ureasa y la histologia en el diagnostico del C. pylori. GEN 43(4):279-82, 1989.

79- Hazell SL, Graham Dy. Unsaturated fatty acids and viability of Helicobacter (Campylobacter) pylori. J Clin Microbiol 28:1060-1, 1990.

80- Hazell SL, Henessy WB, Borody TJ et allii. Campylobacter pylori gastritis: distribution of bacteria and associated inflammation in the gastroduodenal environment. Am J Gastroenterol 82:297-301, 1987.

81- Hazell SL, Lee A, Brady L,Hennessy W. Campylobacter pyloridis and gastritis: association with intercellular spaces and adaptation to a mucus environment as important factors in colonisation of the gastric epithelium. J Infect Dis 153:658-63, 1986.

82- Heading RC. Definitions of dyspepsia. Scand J Gastroenterol 26(suppl 182):1-6, 1991.

83- Heatley RV. Helicobacter pylori and inflammation. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187):23-30, 1991.

84- Heilmann KL, Borchard F. Gastritis due to spiral shaped bacteria other than H pylori: clinical, histological and ultrastructural findings. Gut 32:137-140, 1991.

85- Hessey SJ, Spencer J, Wyatt JI et allii. Bacterial adhesion and disease activity in Helicobacter associated chronic gastritis. Gut 31:134-8, 1990.

86- Hirschl AM, Rathbone BJ, Wyatt JI et allii. Comparison of Elisa antigen preparation alone or in combination for serodiagnosing Helicobacter pylori infections. J Clin Pathol 43:511-3, 1990.

87- Hogan WJ, Dodds WI. Gastroesophageal Reflux disease in Sleisenger MH, Fordtran JSW (eds). Gastrointestinal diseases: pathophysiology, diagnosis and management. Philadelphia, WB Saunders 594:616, 1989.

88- Hojgaard L, Matzen P, Christoffersen P. Gastritis - a clinical entity? Scand J Gastroenterol 22(suppl 128):90-3, 1987.

89- Holzbach TR. Pathogenesis and medical treatment of gallstones. In: Sleirenger MH, Fordtran JS (ed). Gastrointestinal Diseases: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia, WB Saunders, p. 1668-90.

90- Humphreys H, O'Morain C. Culture of the organisms and histochemical identification. Scand J Gastroenterol 23(suppl 142):16-20, 1988.

91- Jawetz E. Relações Hospedeiro-Parasita. In: Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Microbiologia Médica. Rio de Janeiro, Ed. Guanabara-Koogan, 1984, p. 150-8.

92- Johnsen R, Bernesen B, Straume B et allii. Prevalences of endoscopic and histological findings in subjects with and without dyspepsia. Br Med J 302:749-52, 1991.

93- Johnston BJ, Reed PI, Ali MH. Prevalence of Campylobacter pylori in duodenal and gastric mucosa: relationship to inflammation. Scand J Gastroenterol 23(suppl 142):69-75, 1988.

94- Jorgensen T. Abdominal symptoms and gallstone disease. An epidemiological investigation. Hepatology 9:856-60, 1989.

95- Junqueira LC, Carneiro J. Métodos de Estudos. In: Junqueira LC, Carneiro J (eds). Histologia Básica. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 4a. ed, p. 1-20.

96- Kang JY Tay HH, Wee A et allii. Effect of colloidal bismuth subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia. A double blind placebo controlled study. Gut 31:476:80, 1990.

97- Kang JY, Wee A, Math MV. Helicobacter pylori and gastritis in patients with peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia: ethnic differences in Singapore. Gut 31:850-3,1990.

98- Karttnnen T, Niemela, S, Lehtola J. Helicobacter pylori in dyspeptic patients: quantitative association with severity of gastritis, intragastric pH, and serum gastrin concentration. Scand J Gastroenterol 26(supp 186):124-34, 1991.

99- Kasper GF. Natural Sources and Microbiological characteristics of Campylobacter pylori. Scand J Gastroenterol 23(suppl142):14-5, 1988.

100- Kekki M, Maaroos HI,Sipponnen P et allii. Grade of Helicobacter colonization in relation to gastritis: a six-year population - based follow-up study. Scand J Gastroenterol 26(suppl 186):142-50, 1991.

101- Klein PD and the Gastrointestinal Physiology Study Group. Water source as risk factor for H. pylori infection in Peruvian children. Lancet 1:1503-5, 1991.

102- Klein PD, Graham DY, Opekun AR, Sekely S. Helicobacter pylori is a waterborne disease in Peruvian children. Gastroenterology 98:A69, 1990.

103- Knill-Jones RP. A formal approach to symptoms in dyspepsia. Clin Gastroenterol 14(3):517-30, 1985.

104- Koch HK, Baumert B, Koch U et allii. Prevalence of C. pylori as demonstrated by histology or CLO-Test in different types of gastritis. Path Res Pract 186:154-8, 1990.

105- Krag E. Non-ulcer dyspepsia introduction: epidemiological data. Scand J Gastroenterol 79(suppl):6-8, 1982.

106- Kruis W, Thieme CH, Weinzierl M et allii. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome, Its value on the exclusion of organic disease. Gastroenterology 87:1-7, 1984.

107- Laine L. Helicobacter pylori, gastric ulcer and agents noxious to the gastric mucosa. Gastroenterol Clin North Am 22(1):117-25, 1993.

108- Lambert JR. The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. A debate - For Gastroenterol Clin North Am 22(1):141-51, 1993.

109- Lambert JR, Dunn K, Borromeo M, Korman MG, Hanski J. Campylobacter pylori - a role in no-ulcer dyspepsia. Scand J Gastroenterol 24(suppl 160):7-13, 1989.

110- Lambert JR, Dunn KL, Tunner H, Korman MG, Effect on histological gastritis following Campylobacter pyloridis erradication Gastroenterology 90:1509-14, 1986.

111- Lanza FL, Royer GL, Nelson RS. Endoscopic evaluation of the effects of aspirin, buffered aspirin, and enteric-coated aspirin on gastric and duodenal mucosa. N Engl J Med 303(3):136-8, 1980.

112- Lee A. Helicobacter pylori: causal agent in peptic ulcer. Microbiological aspects. J of Gastroenterol Hepatol 6:115-20, 1991.

113- Lee A. Spiral Organisms: what are they? A microbiologic introduction to H. pylori. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187):9-22, 1991.

114- Lee A, O'Rourke J. Gastric bacteria other than Helicobacter pylori Gastroenterol Clin North Am 22(1):21-42, 1993.

115- Leunk RD, Johnson PT,David BC, Kraft WG, Morgan DR. Cytotoxic activity in broth-culture filtrates of Campylobacter pylori. J Med Microbiol 26:93-9, 1988.

116- Levi S, Beardshall K, Swift I et allii. Antral Helicobacter pylori, hipergastrinaemia and duodenal ulcers: effect of erradicating the organism. Br Med J 299:1504-5, 1989.

117- Lewontin RC, Felsenstein J.The robustness of homogeinity test in 2xn table. Biometrics: 21:19-31, 1965.

118- Lin SK, Lambert JR, Schembri M et allii. Prevalence of H pylori in practicing dental staff and dental students. Gastroenterology 102:A113, 1992.

119- Loffeld RJLF, Potters HVJP, Stobberingh E et allii. Campylobacter associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia: a double blind placebo controlled trial with colloidal bismuth subcitrate. Gut 30:1206-12, 1989.

120- Loffeld RJLF, Potters HVJP, Warends J et allii. Campylobacter associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 41:85-88, 1988.

121- Loffeld RJLF, Stobberingh E, Flendrig JA et allii. Diagnostic value of an immunoassay to detect anti C. pylori antibodies in non-ulcer dyspepsia. Lancet 1182:5, 1989.

122- Loffeld RJLF, Stobberingh E, Flendrig JA, Arends JW. Presence of Helicobacter pylori in patients with non-ulcer dyspepsia revealing normal antral histological characteristics. Digestion 47:29-34, 1990.

123- Loffeld RJLF, Stobberingh E, Spreenwel JP et allii. The prevalence of anti Helicobacter pylori antibodies in patients and healthy blood donors. J Med Microbiol 32:105-7, 1990.

124- Madan E, Kemp J, Westblom TU et allii. Evaluation of staining methods for identifying C. pylori. Am J Clin Pathol 90:450-3, 1988.

125- Magalhães AFN, Almeida JRS, Guerazzi F et allii. Gastrite crônica associada ao Helicobacter pylori em pacientes com dispepsia não ulcerosa e com úlcera duodenal. Rev Paul Med 109(5):197-203, 1991.

126- Malagelada JR, Stanghellini V. Manometric evaluation of functional upper gut symptoms. Gastroenterology 88:1223-31, 1985.

127- Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel syndrome. Br Med J 2:653-4, 1978.

128- Mapstone NP, Lynch DAF, Axon ATR et allii. The detection of Helicobacter pylori in faeces by the polimerase chain reaction. Ir J Med Sci 161(suppl 10):29, 1992.

129- Marshall BJ. Gastrin Mucosal Biopsy: an essential investigation in patients with dyspepsia. Am J Gastroenterol 83(5):479-81, 1988.

130- Marshall BJ. Virulence and pathogenicity of Helicobacter pylori. J of Gastroenterol Hepatol 6:121-4, 1991.

131- Marshall BJ. Treatment Strategies of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin North Am 22(1):183-98, 1993.

132- Marshall BJ, Armstrong JA, Francis GJ et allii. Antibacterial action of bismuth in relation to Campylobacter pyloridis colonization and gastritis. Digestion 37:16-30, 1987.

133- Marshall BJ, Armstrong JA, McGechie DB, Glancy R. Attempts to fulfil Koch's postulate for pyloric Campylobacter. Med J Austr 142:436-9, 1985.

134- Marshall BJ, Surveyor I. Carbon-14 urea breath test for the diagnosis of Campylobacter pylori gastritis. J Nucl Med 29:11-6, 1988.

135- Marshall BJ, Warren JR. Unindentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. Lancet, 1311:4, 1984.

136- Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ et allii. Rapid Urea test in the management of C. pyloridis - associated gastritis. Am J Gastroenterol 82:200-10, 1987.

137- Massuda HK, Boyd EJS. Diagnóstico da Infecção por H. pylori através de material obtido por biópsia endoscópica. In: Paula Castro L, Savassi Rocha PR, Coelho LGV (eds). Tópicos em Gastroenterologia IV. São Paulo, Ed. Medsi, 1993, p. 249-261.

138- McKinlay AW, Upadhyay R, Gemmell CG, Russell RI. Helicobacter pylori: bridging the credibiltity gap. Gut 31:940-5, 1990.

139- McMullen L, Walker MM, Brian LA, Karin ON, Baron JH. Histologic identification of Campylobacter by Gimenez technique in gastric antral mucosa. J Clin Pathol 40:464-5, 1987.

140- McNulty CAM. Pathogenicity of C pylori - a causative factor in gastritis? Scand J Gastroenterol 24(suppl 160):3-6, 1989.

141- McNulty CAM, Gearty JC, Crump B et allii. Campylobacter pyloridis and associated gastritis: investigator blind, placebo-controlled trial of bismuth salicylate and erytromycin. Br Med J 193:645-9, 1986.

142- Mégraud F. Epidemiology of Helicobacter pylori infection. Gastroenterol Clin North Am 22(1):59-72, 1993.

143- Mégraud F. História Natural da Infecção por Helicobacter pylori. In: Paula Castro L, Savassi Rocha PR, Coelho LGV (eds). Tópicos em Gastroenterologia IV. São Paulo, Medsi, 1993, p. 219-33.

144- Mégraud F, Brassens-Rebbe MP, Denis F, Belbouri A, Hoa DQ. Seroepidemiology of C. pylori infection in various populations. J Clin Microbiol 27:1870-3, 1989.

145- Michaletz PA, Graham DY. Gastritis: bringing this enigma into sharper focus. Postgrad Med 83(3):98-106, 1988.

146- Misiewicz JJ. The Sydney System: a new classification of gastritis - introduction. J Gastroenterol Hepatol 6:207-8, 1991.

147- Mitchell HM, Lee A, Carrick J. Increased incidence of Campylobacter pylori infection in gastroenterologists: further evidence to support person to person transmission of C. pylori. Scand J Gastroenterol 24:396-400, 1989.

148- Mobley HLT, Hu LT, Foxall PA. Helicobacter pylori urease: properties and role in pathogenesis. Scand J Gastroenterol (suppl 187):39-46, 1991.

149- Moore SC, Malagelada JR, Shorter RG et allii. Interrelationships among gastric mucosal morphology, secretion and motility in peptic ulcer disease. Dig Dis Sci 31:673-8, 1986.

150- Morgan D, Kraft W, Blender M, Pearson A. Nitrofurans in the treatment of gastritis associated with Campylobacter pylori. Gastroenterology 95:1178-84, 1988.

151- Morris A, Ali MR, Brown P et allii. Campylobacter pylori infection in biopsy specimens of gastric antrum: laboratory diagnosis and estimation of sampling error. J Clin Pathol 42:727-32, 1989.

152- Morris A, Lloyd G, Nicholson G. Campylobacter pyloridis serology among gastroendoscopy clinic staff. NZ Med J 819:20, 1986.

153- Morris A, Nicholson G. Ingestion of C. pyloridis causes gastritis and raised fasting gastric pH. Am J Gastroenterol 82:192-9, 1987.

154- Morris A, Nicholson G, Lloyd G et allii. Sero-epidemiology of Campylobacter pyloridis. NZ Med J 99:657-8, 1986.

155- Murakami M, Yoo JK, Teramura S et allii. Protection of the rat gastric mucosa by scavengers of hydrochlorous acid: role of ammonia and neutrophils. Gastroenterology 98(5):A93, 1990.

156- Newell DG.Virulence Factors of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187): 31-38, 1991.

157- Nyren O. Epigastric Distress Syndrome. Scand J Gastroenterol 22(suppl 128):102-7, 1987.

158- Nyren O, Adam HO,Gustavsson S, Loof L, Nyberg A. Social and economic effects of non ulcer dyspepsia. Scand J Gastroenterol 20(suppl 109):41-5, 1985.

159- Nomura A, Stemermann GN, Chyon PH et allii. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among japanese americans in Hawaii. N Engl J Med 325:1132-6, 1991.

160- Owen RL. Parasitic diseases in Sleisenger M, Fordtran JS (eds). Gastrointestinal diseases: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia, 1989, p. 1153:1190.

161- Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. Gastroenterology 27(2):18-20, 1954.

162- Palmer ED. Gastritis: a reevaluation. Medicine 33:199-290, 1954.

163- Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 22(1):89-104, 1993.

164- Parsonnet J, Blaser MJ, Perez-Perez GI et allii. Symptoms and risk factors of H. pylori infection in a cohort of epidemiologists. Gastroenterology 102:41-46, 1992.

165- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et allii. Helicobacter pylori and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325:1127-31, 1991.

166- Parsonnet J, Vandersteen D, Goates J et allii. Helicobacter pylori in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinoma. J Natl Cancer Inst 83:640-5, 1991.

167- Passos MCF. Helicobacter pylori e dispepsia funcional. In: Paula Castro L, Savassi Rocha PR, Coelho LGV (eds). Tópicos em Gastroenterologia IV. São Paulo, Medsi, 1993, p. 291-302.

168- Passos MCF, Coelho LGV, Paula Castro L. Dispepsia Funcional. In: Dani R, Paula Castro L (eds). Gastroenterologia Clínica. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 1993, p. 553-61.

169- Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. Erradicating Helicobacter pylori and symptoms of non-ulcer dyspepsia. Br Med J 303:1238-42, 1991.

170- Paula Castro L. Estudo do Paciente. In: Dani R e Paula Castro L (eds).Gastroenterologia Clínica. Rio de Janeiro. Ed. Guanabara-Koogan, 1988, p. 413-24.

171- Paula Castro L, Oliveira CA, Prolla JC, Magalhães AFN, Rezende JM. Sistema Sydney: uma nova classificação das gastrites. GED 10(3):75-82, 1991.

172- Paull G, Walters LL, Rawles SW, Dick JD, Yardley JM.Campylobacter - like organisms in upper gastrointestinal biopsies: detection and relation to gastritis. Lab Invest 54:49A, 1986.

173- Pereira Lima LM. Contribuição à técnica operatória na cirurgia da pancreatite crônica. Tese de Doutorado apresentada à Escola Paulista de Medicina, 1986.

174- Perez-Perez GI, Dworkin BM, Chodos JE, Blaser MJ. Campylobacter pylori antibodies in humans. Ann Intern Med 109:11-7, 1988.

175- Petersen H, Loge I, Johannessen T et allii. Therapeutic response as a diagnostic tool in non ulcer dyspepsia. Scand J Gastroenterol 22(suppl 128):108-13, 1987.

176- Peterson WL. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. N Engl J Med 324(15):1043-8, 1991.

177- Peterson WL, Lee E, Fildman M. Relationship between C. pylori and gastritis in patients after administration of placebo or indomethacin. Gastroenterology 95:1185-97, 1988.

178- Pettross CW, Appleman MD, Cohen H et allii. Prevalence of Campylobacter pylori and association with antral mucosal histology in subjects with and without upper gastrointestinal symptoms. Dig Dis Sci 33:649-51, 1988.

179- Poch S, Torre SS, Xiol MJet allii. Morfología de la gastritis crónica asociada a la infección por Campylobacter pylori. Rev Esp Enf Ap Digest 76, 6-I:551-4, 1989.

180- Pope CE. Gastro-esophageal reflux disease. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. Gastrointestinal Disease. Philadelphia, WB Saunders, 1983, p. 449-76.

181- Prewett EJ, Bickley J, Owen RJ, Pounder RE. DNA patterns of Helicobacter pylori isolated from gastric antrum, body and duodenum. Gastroenterology 102:829-33, 1992.

182- Price AB.Histological aspects of Campylobacter pylori colonisation and infection of gastric and duodenal mucosa. Scand J Gastroenterol 23(suppl 142):21-24, 1988.

183- Price AB. The Sydney System: Histological division. J Gastroenterol Hepatol 6:209-22, 1991.

184- Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA. Indicator medium for isolation of Campylobacter pylori. J Clin Microbiol 25(2):378-9, 1987.

185- Ramirez-Ramos A. Aspectos da infecção por Helicobacter pylori no Peru. In: Paula Castro L, Savassi Rocha PR, Coelho LGV (eds). Tópicos em Gastroenterologia IV, São Paulo, Medsi, 1993, p. 319-333.

186- Ramirez-Ramos A, Leon-Barna R, Gilman RH et allii. Helicobacter pylori and gastritis in Peruvian patients: relationship to socioeconomic level, age and sex. Am J Gastroenterol 85(7):819-23, 1990.

187- Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. Campylobacter pyloridis - associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. Gastroenterology 94:33-40, 1988.

188- Richardson CT. Gastritis. In: Wyngaarden JBH, Smith LH (eds). Cecil's Textbook of Medicine. Philadelphia, WB Saunders Co, 1988, p. 689-91.

189- Riddell RM. Helicobacter pylori - Some what, why and how. Morphologic Issues. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187):78-84, 1991.

190- Ritchie J. Mechanisms of pain in the irritable bowel syndrome. In: Read NW. Irritable Bowel Syndrome. London, Grune Stratton, 1985, p. 163-72.

191- Robert ME, Weinstein WM. Helicobacter pylori - associated gastric pathology. Gastroenterol Clin North Am 22(1):59-72, 1993.

192- Rokkas T, Pursey C, Uzoechina E et allii. Campylobacter pylori and Non-ulcer dyspepsia. Am J Gastroenterol 82(11):1149-52, 1987.

193- Rokkas T, Pursey C, Uzoechina E et allii. Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of Campylobacter pylori. Gut 29:1386-91, 1988.

194- Rubin CE. Histological Classification of Chronic gastritis: an iconoclastic view. Gastroenterology 102:360-1, 1992.

195- Sarosiek J, Marshall BJ, Peura DA et allii. Gastroduodenal mucus gel thickness in patients with H. pylori: a method for assessment of biopsy specimens. Am J Gastroenterol 86(6):729-34, 1991.

196- Sarosiek J, Peura DA, Guerrant LA et allii. Mucolytic effects of Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187):47-55, 1991.

197- Sauerbruch T, Schreiber MA, Schüssler P, Permanetter W. Endoscopy in the diagnosis of gastritis. Diagnostic value of endoscopic criteria in relation to histological diagnosis. Endoscopy 16:101-4, 1984.

198- Schindler R. History of Gastritis. In: Schindler R. Gastritis. New York, Grune and Stratton, 1947, p. 1-4.

199- Schindler R. Gastroscopy - The endoscopic study of gastric pathology. Chicago, The University of Chicago Press, 1950.

200- Schnell GA, Schubert TT. Usefullness of culture, histology and urease testing in the detection of Campylobacter pylori. Am J Gastroenterol 84:133-37, 1989.

201- Schoen RT, Vender RJ. Mechanisms of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastric damage. Am J Med 86:449-58, 1989.

202- Schubert TT, Schnell GA. Prevalence of Campylobacter pylori in patients undergoing upper endoscopy. Am J Gastroenterol 84(6):637-42, 1989.

203- Schubert TT, Schubert AB, Ma CK. Symptoms, gastritis and Helicobacter pylori in patients referred for endoscopy. Gastrointest Endosc 38:357-60, 1992.

204- Schuman BM. Diseases of the duodenum. In: Sivak MV. Gastroenterologic Endoscopy. Philadelphia, WB Saunders Co, 1987, p. 508-529.

205- Sipponen P, Kekki M, Siurala M. The Sydney System: epidemiology and natural history of chronic gastritis. J Gastroenterol Hepatol 6:244-51, 1991.

206- Sipponen P, Seppala K. Aarynen M, Helske T, Kettunen P. Chronic gastritis and gastroduodenal ulcer: a case-control study on risk of co-existing duodenal or gastric ulcers in patients with gastritis. Gut 30:922-9, 1989.

207- Sircus W. Duodenitis: a clinical, endoscopic and histhopathological study. Q J Med 56:593-600, 1985.

208- Siurala M. The story of gastritis. Scand J Gastroenterol 26(suppl 186):1-3, 1991.

209- Siurala M, Sipponen P, Kekki M. Campylobacter pylori in a sample of Finnish population: relations to morphology and functions of the gastric mucosa. Gut 29:909-15,1988.

210- Slomiany BL, Nishikawa H, Piotrowski J, Okazaki K, Slomiany A. Lipolytic activity of Campylobacter pylori: effect of sofalcone. Digestion 43:33-40, 1989.

211- Soll AH. Duodenal Ulcer and Drug Therapy. In: Sleisenger M, Fordtran JS (eds). Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia,WB Saunders, 1989, p.814-878.

212- Stolte M. A critical look at the Sydney Classification of Gastritis. Endoscopy 23:289-90, 1991.

213- Strauss RM, Wang TC,Kelsey PB et allii. Association of Helicobacter pylori infection with dyspeptic symptoms in patients undergoing gastroduodenoscopy. Am J Med 89:464-9, 1990.

214- Strickland RG, Mackay IR. A reappraisal of the nature and significance of chronic atrophic gastritis. Dig Dis Scie 18:426-40, 1973.

215- Talley NJ. Drug treatment of functional dyspepsia. Scand J Gastroenterol 26(suppl 182):47-60, 1991.

216- Talley NJ. The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia. A debate - against. Gastroenterol Clin North Am 22(1):153-67, 1993.

217- Talley NJ, Colin Jones D, Koch M et allii. Functional dyspepsia: a classification with guidelines for diagnosis and management. Gastroenterology International 4:145-160, 1991.

218- Talley NJ, Fung LH, Gilligan IJ, McNeil I, Piper DW. Association of anxiety, neuroticism, depression with dyspepsia of unknown cause. Gastroenterology 90:886-9, 1986.

219- Talley NJ, Mc Neil D, Piper DW. Discriminant value of dyspeptic symptoms: a study of the clinical presentation of 221 patients with dyspepsia of unknown cause, peptic ulceration and cholelithiasis. Gut 28:40-6, 1987.

220- Talley NJ, Ormand JE, Carpenter MA et allii. Triple therapy for Helicobacter pylori in non-ulcer dyspepsia (letter). Am J Gastroenterol 86:121-3, 1991.

221- Talley NJ, Ormand JE, Frie CA, Zinsmeister AR. Stability of pH gradients in vivo across the stomach in Helicobacter pylori gastritis, dyspepsia and health. Am J Gastroenterol 87(5):590-4, 1992.

222- Talley NJ, Phillips SF. Non-ulcer Dyspepsia: potential causes and pathophysiology. Ann Intern Med 108:865-879, 1988.

223- Talley NJ, Zinmeister AR, Schleck CD et allii. Dyspepsia and dyspepsia sub-groups: a population-based study. Gastroenterology 102:1259-68, 1992.

224- Talley NJ, Zinmeister AR, Weaver A et allii. Gastric adenocarcinoma and Helicobacter pylori infection. J Natl Cancer Inst 83:1734-9, 1991.

225- Tamm A, Villako K. Dyspeptic complaints, diet, gastric mucosa and Helicobacter pylori among an Estonian Urban Population. Scand J Gastroenterol 26(suppl 186):100-4, 1991.

226- Taor RE, Fox B, Ware J,Johnson AG. Gastritis: gastroscopic and microscopic. Endoscopy 7:209-15, 1975.

227- Thillainayagam AR, Arvind AS, Cook RS et allii. Diagnostic efficiency of an ultra rapid endoscopy room test for H. pylori. Gut 32:467-9, 1991.

228- Thompson WG. Gastrointestinal symptoms in the irritable bowel compared with peptic ulcer and inflamatory bowel disease. Gut 25:1089-92, 1984.

229- Thompson WG. The irritable bowel, one disease, or several or none? In: Read NW. Irritable Bowel Syndrome. London, Grune e Stratton, 1985, p. 3-16.

230- Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. Gastroenterology 79:283-8, 1980.

231- Tomenius J. A new instrument for gastric biopsies under visual control. Gastroenterology 21:544-6, 1952.

232- Tonkan AV, Kamal MF, Aur JS et allii. Gastroduodenal inflammation in patients with non-ulcer dyspepsia. A controlled endoscopic and morphometric study. Dig Dis Sci 30:313-20, 1985.

233- Tricottet V, Bruneval P, Vire O et allii. Campylobacter - like organisms and surface epithelium abnormalities in active chronic gastritis in humans: an ultrastructural study. Ultrastruct Pathol 10:113-22, 1986.

234- Tsuji M, Kawano S, Tsuji S et allii. Mechanism of Gastric Mucosal damage induced by ammonia. Gastroenterology 102:1881-8, 1992.

235- Tucci A, Corinaldesi R, Stanghellini et allii. Helicobacter pylori infection and gastric function in patients with chronic idiopathic dyspepsia. Gastroenterology 103:768-74, 1992.

236- Tytgat GNJ. The Sydney System: Endoscopic division. Endoscopic appearences in gastritis/duodenitis. J Gastroenterol Hepatol 6:223-34, 1991.

237- Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. Is gastroduodenitis a cause of chronic dyspepsia? Scand J Gastroenterol 26(suppl 182):33-9, 1991.

238- Tytgat GNJ, Noach L, Rauws AJ. Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187):1-8, 1991.

239- Tytgat GNJ, Noach LA, Rauws EAJ. Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer disease. Gastroenterol Clin North Am 22(1):127-39, 1993.

240- Tytgat GNJ, Rauws EAJ, Koster EH.Campylobacter pylori: diagnosis and treatment. J Clin Gastroenterol 1(suppl 1):49-53, 1989.

241- Unge P, Gad A, Gnarpe H et allii. Does omeprazole improve antimicrobial therapy directed towards gastric Campylobacter pylori in patients with antral gastritis? A pilot study. Scand J Gastroenterol (suppl 167):49-54, 1989.

242- Vaira D, Holton J, McNeill I. Use of endoscopy in patients with dyspepsia. Author's Reply. Br Med J 299:622, 1989.

243- Vaira D, Holton J, Osborn J et allii. Use of endoscopy in patients with dyspepsia. Br Med J 299:237, 1989.

244- Vaira D, Holton J, Path MRC et allii. Endoscopy in dyspeptic patients: is gastric mucosal biopsy useful? Am J Gastroenterol 85(6):701-4, 1990.

245- Varis K. Gastritis: a misused term in clinical gastroenterology. Scand J Gastroenterol 22(suppl 128):53-60, 1987

246- Veldhuyzen van Zanten SJO, Best L, Besançon G et allii. A prospective two to three years follow-up of seroconversion of H. pylori in a randomly selected population. Gastroenterology 102:A184, 1992.

247- Veldhuyzen van Zanten SJO, Tytgat KMJI, Jalali S, Goodacre RL, Hunt RM. Can gastritis symptoms be evaluated in clinical trials? An overview of treatment of gastritis, nonulcer dyspepsia, and Campylobacter - associated Gastritis. J Clin Gastroenterol 11(5):496-501, 1989.

248- Vilardell F. Chronic gastritis in Bockus HL (ed). Gastroenterology. Philadelphia, WB Saunders, 1974, p. 527-61.

249- Vorobjova T, Maaroos H, Vibo R et allii. Helicobacter pylori: histological and serological study on gastric and duodenal ulcer patients in Estonia. Scand J Gastroenterol 26(suppl 186):84-9, 1991.

250- Waldron B, Cullen PT, Kusmar R et allii. Evidence for hipomotility in non-ulcer dyspepsia: a prospective multifactorial study.Gut 32:246-51, 1991.

251- Wallace WL. Possible mechanisms and mediators of gastritis associated with Helicobacter pylori infection. Scand J Gastroenterol 26(suppl 187):65-70, 1991.

252- Walters LL, Budin RE, Paull G. Acridine-orange to identify Campylobacter pyloridis in formalin-fixed, paraffin-embebed gastric biopsies. Lancet 1:42-3, 1986.

253- Warren JR, Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet i:1273-5, 1983.

254- Way LH, Sleisenger MH. Postoperative syndromes. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds). Gastrointestinal diseases: pathophysiology diagnosis, management. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p.1729-34.

255- Way LH, Sleisenger MH. Cholelithiasis: chronic and acute cholecystitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds). Gastrointestinal diseases: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia, WB Saunders, 1989, p. 1691-700.

256- Wegener M, Börsch G, Schaffstein J et allii. Are dyspeptic symptoms in patients with Campylobacter pylori - associated type B gastritis linked to delayed gastric emptying? Am J Gastroenterol 83(7):737-40, 1988.

257- Wegge C, Kjaergaard J. Evaluation of symptoms and signs of gallstone disease in patients admitted with upper abdominal pain. Scand J Gastroenterol 20:933-6, 1985.

258- Weinstein WM. Gastritis and inflammatory disorders of the stomach. In: Sivak MV. Gastroenterologic Endoscopy. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p. 454-74.

259- Whitehead R, Truelove SC, Gear MWL. The histological diagnosis of chronic gastritis in fibreoptic gastroscope biopsy specimens. J Clin Pathol 25:1-11, 1972.

260- Wood IV, Toft LI. Diffuse lesions of the stomach. London, Edward Arnold Pub Ltd, 1958.

261- Wyatt JI, Primrose J, Dixon MF. Distribution of Campylobacter pylori in gastric biopsies. J Pathol 155:350A, 1988.

262- Wyatt JI, Rathbone BJ, Heatley RV. Local immune response to gastric Campylobacter in non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 39:863-70, 1986.

263- Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to Campylobacter pylori. Scand J Gastroenterol 23(suppl 142):44-9, 1988.

264- Wyatt JI, Rathbone BJ. The role of serology in the diagnosis of C. pylori infection. Scand J Gastoenterol 24(suppl 160):27-34, 1989.

265- Wyatt JI, Rathbone BJ, Sobala G. et allii. The prevalence and distribution of gastric epithelium in the duodenum and its relationship to H pylori and inflammation. J Clin Pathol 43:981-6, 1990.

266- Xu JK, Goodwin CS, Cooper M, Robinson J. Intracellular vacuolization caused by the urease of Helicobacter pylori. J Infect Dis 161:1302-4, 1990.

267 - Yang HT, Zahn DY. Seroepidemiology of Campylobacter pylori infection in China. Rev. Esp Enferm Dig 78(suppl 1):130-4, 1990.

Figura 1
A classificação (Sistema) de Sydney em seu original em inglês.

Figura 2

O Sistema Sydney em sua adaptação para a língua portuguesa. Retirado de Paula Castro e cols. (171)

Figura 3

Gastrite endoscópica erosivo-elevada leve do antro. Observa-se na pequena curvatura prega hiperemiada e balonada com erosão em seu topo. Há também algumas áreas de hiperemia no antro.

Figura 4
O mesmo caso da Figura 3. Aqui observam-se duas outras erosões elevadas na grande curvatura e a lesão referida anteriormente, em menor destaque.

Figura 5
Gastrite endoscópica eritêmato-exsudativa (enantêmato-exsudativa) moderada do antro. A mucosa antral apresenta hiperemia generalizada, entretanto há pontos onde essa hiperemia é mais acentuada.

Figura 6

Gastrite endoscópica eritêmato-exsudativa (enantêmato-exsudativa) severa do antro. A hiperemia é mais intensa que no caso da Figura 5. A mucosa é mais brilhante devido a maior intensidade do edema. Observa-se também nodularidade da mucosa, que corresponde à presença de nódulos linfóides ao exame histopatológico.

Figura 7

Gastrite crônica. Infiltrado monomorfonuclear na lâmina própria e hiperplasia linfóide. HE (aumento original 200 x).

Figura 8

Gastrite crônica com atividade severa. Infiltrado na lâmina própria e invasão das criptas por polimorfonucleares. HE (aumento original 300 x).

Figura 9

Gastrite crônica com atividade leve. Infiltrado monomorfonuclear na lâmina própria e exsudato com polimorfonucleares marginando criptas. HE (aumento original 300 x).

Figura 10
Presença de H. pylori no muco superficial e nas criptas. Giemsa (aumento original 600 x).

Figura 11
Presença de H. pylori na luz de criptas. Giemsa (aumento original 600 x).

ANEXO 1

DISPEPSIA NÃO-ULCEROSA

Exclusões:

- Excluir pacientes que hajam tomado ABT, bismuto, AINES-AAS, corticóides, nas últimas duas semanas.

Álcool - Com que freqüência o Sr. toma bebida alcoólica? _____

- Alguma vez já lhe disseram que o Sr. bebe demais? _____
- O Sr. já achou alguma vez que bebe demais ou já pensou alguma vez em beber menos? _____
- Neste ano (12 meses) o Sr. já tomou algum "porre"? _____ Quantos? _____
- O Sr. bebe pela manhã?_____

Cólon irritável (atual ou passado)

- Distensão "visível"
- Alívio da dor abdominal com evacuação
- Fezes amolecidas ou mais freqüentes com início da dor
- Muco nas fezes.
- Sensação de evacuação incompleta
- Alternação de constipação/diarréia

NOME_____

REG. SANTA CASA _____ENDOSCOPIA _____

REG. AP. _____ IDADE _____ SEXO _____

COR_____ PROCEDÊNCIA _____

ENDEREÇO _____

TELEFONE (Recados)_____

SINTOMAS

PLENITUDE

O Sr. sente-se estufado após as refeições? _____

Com que freqüência? _____ Há quanto tempo? _____

Ocorre dor concomitantemente? _____ O que alivia? _____

Algum tipo de refeição piora o sintoma? _____

DOR

Tipo: _____

Localização: _____ Irradiação: _____

Tempo: _____ Severidade: _____

O Sr. já apresentou dor abdominal anteriormente? _____

Tipo: _____ Duração: _____

Freqüência: _____

NÁUSEAS _____

VÔMITOS _____

ERUCTAÇÕES _____

PIROSE _____

ANEXO 2

NOME_____

Nº LÂMINA_____

GASTRITE

ANTRO				CORPO		
			AGUDA			
			CRÔNICA			
			F. ESPECIAL			
POUCO	MEDIO	ACENT.		POUCO	MEDIO	ACENT.
( )	( )	( )	HPYLORI	( )	( )	( )
( )	( )	( )	G. CRÔNICA	( )	( )	( )
( )	( )	( )	INFLAM.(linfóc.)	( )	( )	( )
( )	( )	( )	ATIVIDADE (PMN)	( )	( )	( )
( )	( )	( )	ATROFIA	( )	( )	( )
( )	( )	( )	METAPLASIA	( )	( )	( )

HPYLORI HE X GIEMSA

_____

COMENTÁRIOS _____

_____

CONCLUSÃO _____

_____

_____

Obs.: Formulário utilizado para diagnóstico e classificação das gastrites de acordo com o Sistema Sydney.