

Helicobacter pylori: FATORES RELACIONADOS À SUA PATOGÊNESE ¹

Helicobacter pylori: PATHOGENESIS ASSOCIATED FACTORS

Jocilene GUIMARÃES ², Tereza Cristina CORVELO³ e Katarine Antonia BARILE⁴

RESUMO

Objetivo: estudo atualizado enfocando os principais aspectos envolvidos na patogênese da bactéria *Helicobacter pylori*. **Método:** tema pesquisado por meio da Base de Dados PUBMED, SCIELO e MEDLINE, com os termos *H. pylori*, gastrite, úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico, período de 1985 a 2007. **Considerações Finais:** uma vez que a infecção pelo microorganismo se caracteriza pela cronicidade, o conhecimento de sua patogênese e a correlação com seus fatores de risco tende a ser um importante mecanismo de prevenção.

DESCRITORES: *H. pylori*; fatores de risco; gastrite; úlcera; adenocarcinoma.

INTRODUÇÃO

Até pouco mais de uma década, a patogênese da gastrite, úlcera gástrica, duodenite e úlcera duodenal era atribuída ao desequilíbrio entre mecanismos de defesa do hospedeiro e secreção ácida; no entanto nos últimos anos, pesquisas têm sugerido a presença de bactérias no estômago e a relação entre estes microorganismos e patologias gástricas. ¹

No início dos anos 80, Marshall e Warren ¹ isolaram, pela primeira vez, a bactéria *Helicobacter*

pylori na mucosa gástrica, o que desencadeou profundas alterações em muitos princípios básicos da gastroenterologia. A infecção pela bactéria é considerada a principal causa de gastrite crônica ativa e desempenha importante papel na úlcera péptica, bem como na gênese do adenocarcinoma gástrico. ¹

Diante desse fato, sabendo-se que a infecção por este patógeno leva à morte, pelo menos um milhão de indivíduos, anualmente, torna-se importante o conhecimento acerca da patogênese desta bactéria afim de traçar estratégias para prevenção e controle desta infecção. ^{3,7}

¹ Trabalho realizado no Centro de Ciências Biológicas da UFPA- Departamento de Genética- Laboratório de Imunogenética e Instituto de Saúde e Biotecnologia da UFAM

² Mestre em Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários e Professora da disciplina Biologia Molecular da UFAM

³ Doutora em Genética e Professora da disciplina de Genética da UFPA

⁴ Doutoranda do Curso de Biologia de Agentes Infecciosos e Parasitários da UFPA

OBJETIVO

Estudo atualizado enfocando os principais aspectos biológicos envolvidos na patogênese da bactéria *Helicobacter pylori*.

MÉTODOS

Este tema foi pesquisado por meio da base de dados PUBMED, SCIELO e MEDLINE, com os termos *H. pylori*, gastrite, ulcera péptica e adenocarcinoma gástrico, usados isoladamente e em combinação que relatassem uma relação entre a variabilidade genética das cepas de *H. pylori* e estas patologias gástricas, escritos em língua portuguesa, inglesa e espanhola, no período de 1985 a 2007.

DISCUSSÃO

Morfologia bacteriana

A bactéria *H. pylori* é um bacilo gram-negativo, de forma curva ou espiralar, cuja extensão varia de 0,5 a 1 µm de largura e 2,5 a 5 µm de comprimento; possui de 4 a 6 flagelos revestidos partindo de um único pólo, sendo que cada um possui aproximadamente 30 µm de comprimento e 2,5 nm de espessura.²

Aspectos genéticos

Possui um genoma circular constituído de 1.667.867 pares de bases de DNA. A análise de suas 1590 seqüências indica que o microorganismo possui sistemas bem desenvolvidos pela motilidade, homeostase do ferro e para restrição e modificação do DNA, revelando uma diversidade significativa em muitas seqüências gênicas, incluindo as que codificam a urease, o flagelo, a proteína vacuolinizante (*vac A*) e a citotoxina associada ao gene A (*cag A*), os quais são considerados importantes fatores de virulência.³

Fatores de virulência

→ **Flagelos:** a motilidade flagelar tem sido demonstrada como sendo essencial na habilidade que a bactéria possui de mover-se no suco e muco gástrico, permitindo assim penetração na mucosa e sobrevivência do organismo no estômago humano.^{4,5}

→ **Urease:** a bactéria expressa altos níveis desta enzima que hidrolisa a uréia ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$), fisiologicamente presente no suco gástrico, em bicarbonato (HCO_3^-) e amônia iônica (NH_4^+), elevando o pH da mucosa gástrica de 6,0 para 7,0 tornando-se básico, protegendo o microorganismo dos efeitos deletérios do pH ácido do estômago podendo ter acesso à camada protetora de muco.^{6,7}

→ **Proteínas de choque térmico:** são homólogas as de humanos; acredita-se que a expressão de proteínas de choque térmico, como a HspA e HspB aumentem a atividade da urease e influenciem na habilidade da *H. pylori* tolerar as condições extremas do estômago.⁵

→ **Catalase e a Superóxido Dismutase:** atuam na neutralização da ação oxidativa tóxica de radicais livres, conferindo proteção à bactéria contra a atividade lítica de macrófagos e neutrófilos polimorfonucleares, impedindo uma resposta inflamatória eficaz do hospedeiro.⁸

→ **Enzimas degradativas:** a produção de proteases A e fosfolipases leva à degradação das membranas das células epiteliais e do complexo lipídico-glicoprotéico da camada de muco, aumentando a solubilidade do mesmo, acarretando danos à mucosa gástrica.⁴

→ **Adesinas:** destacam-se a hemaglutinina fibrilar e a fímbria, que representam o passo final da associação do microorganismo com a mucosa gástrica. Muitos estudos têm indicado como receptores para estas adesinas, antígenos de grupos sanguíneos, destacando-se o antígeno H e Lewis b.⁹

→ **Mecanismos de escape:** o lipopolissacarídeo (LPS) presente na parede celular bacteriana possui baixa imunogenicidade, importante no processo de escape da bactéria ao sistema imune do hospedeiro.^{6,8}

→ **Ilha de patogenicidade *cag*:** lócus com 31 genes, responsáveis pela codificação de potentes fatores de virulência; seu principal marcador é o gene *Cag A* que codifica uma citotoxina que atua como antígeno de superfície imunodominante da *Helicobacter pylori*.¹⁰

→ **Gene da Citotoxina Vacuolizante (*Vac A*):** a combinação em mosaico das duas regiões do gene *Vac A* é o que determina a produção da citotoxina e seu potencial patogênico.¹¹

Transmissão

→ **Via oral-oral:** a cavidade oral tem sido proposta como reservatório da infecção e reinfecção pela *H. pylori*, pois a regurgitação do suco gástrico pode contaminar a boca, predispondo a colonização por essa bactéria por tempo não determinado.¹²

→ **Via fecal-oral:** apesar da constatação de que a *H. pylori* pode ser eliminada nas fezes, não se conhece o mecanismo exato de transmissão do agente por essa via, embora se saiba que a nível populacional, a disseminação de doenças infecciosas pela água baseia-se em sua contaminação por fezes.¹³

→ **Transmissão iatrogênica:** este tipo de infecção pela *H. pylori* tem sido documentada; a alta prevalência da infecção entre os endoscopistas, particularmente, aqueles sem o hábito de usar luvas, sugere que a infecção pela bactéria pode ser transmitida por instrumentos contaminados com secreções gástricas, sobretudo quando a lavagem do equipamento é manual.^{2, 14}

Fatores de risco

Fatores intrínsecos, como idade, sexo e etnia, fatores ambientais e contextuais ligados ao nível socioeconômico, são tidos como sendo de risco para a aquisição da infecção pela *H. pylori*.^{11, 12}

→ **Idade:** a infância, particularmente nos cinco primeiros anos, constitui o período de idade de maior aquisição da bactéria *H. pylori*.

→ **Sexo:** ambos são infectados igualmente.

→ **Etnia:** estudos realizados envolvendo indivíduos assintomáticos de etnias negra, branca e hispânica, encontrando menor prevalência do microorganismo em indivíduos de etnia branca e expressiva relação inversa, entre o baixo nível socioeconômico na infância e a presença de infecção.¹²

→ **Fatores ambientais:** destaca-se o fumo, o consumo de álcool, a dieta e a exposição ocupacional que influenciariam na aquisição da infecção.^{15,16}

→ **Fatores contextuais:** o maior fator preditivo para infecção pelo *H. pylori* é a condição socioeconômica durante a infância. A renda familiar, por razões óbvias, é um excelente indicador desta condição. Estudos realizados nos EUA demonstraram que a infecção apresenta relação

inversa à renda familiar; precárias condições de saneamento também estão associadas a maior taxa de aquisição da infecção.¹⁷

Em relação à coabitação, fatores como o número de habitantes por cômodo da casa e o tipo de unidade familiar, são ressaltados como variáveis associadas à prevalência da infecção.^{8, 12, 15}

Patologias associadas à infecção por *H. pylori*

O microorganismo apresenta um papel significativo na patogênese de um largo espectro de afecções em crianças e em adultos, como gastrite crônica, úlceras pépticas gástrica e duodenal, adenocarcinoma, linfoma gástrico e dor abdominal recorrente.^{17,18}

Após a infecção primária, aproximadamente metade dos indivíduos infectados poderão apresentar sintomas de gastrite aguda, tais como náuseas, vômitos, digestão difícil e demorada²⁶. Caracteriza-se pelo aumento transitório de secreção ácida e hipocloridria, sendo precursora para o desenvolvimento de uma gastrite crônica ativa, com denso infiltrado celular na mucosa, que devido à persistência pode causar sérios danos à mucosa gástrica, podendo evoluir para gastrite atrófica, atrofia gástrica, metaplasia.¹⁸

Embora associação entre úlcera péptica e *H. pylori* esteja bem estabelecida, acredita-se que a bactéria seja responsável por diminuir as defesas da mucosa gástrica, facilitando o processo ulcerativo^{19,20}; crianças com ulceração e colonizadas pela *H. pylori* apresentam maiores níveis séricos de gastrina e de pepsinogênio I, assim como maiores níveis do conteúdo da gastrina na mucosa antral do que as não infectadas. Estes níveis diminuem após a erradicação do patógeno. A infecção pela bactéria também apresenta níveis elevados de acidez duodenal, predispondo à metaplasia gástrica no duodeno.^{17,21}

O desenvolvimento de câncer gástrico, raramente, ocorre abaixo dos 40 anos; crianças não desenvolvem câncer gástrico, mas a aquisição da *H. pylori* na infância pode levar a um aumento da prevalência da atrofia gástrica, que aumentaria o risco de desenvolver, posteriormente, adenocarcinoma gástrico.⁴

Um estômago normal não contém folículos linfóides, no entanto, em pacientes com gastrite crônica ativa associada com *H. pylori*, encontra-

se intenso infiltrado linfóide levando a hipótese de que a indução da gastrite por *H. pylori* poderia ser o precursor do linfoma ao longo do tempo de infecção.^{4,22}

Resposta imunológica

A resposta inicial do hospedeiro à infecção por *H. pylori* em adultos é caracterizada por intenso infiltrado de neutrófilos associado a períodos de acloridria.⁸ A infecção crônica é caracterizada por um infiltrado de células inflamatórias na lâmina própria da mucosa gástrica; como o *H. pylori* é pouco invasivo, resultam mediadores de resposta inflamatória, tais como fator ativador plaquetário e proteínas de superfície, que estão envolvidos no recrutamento de neutrófilos e leucócitos mononucleares, como macrófagos e monócitos para o sítio de infecção, uma vez que essa fase apresenta redução na produção de ácido, tornando benéfico para bactéria e facilitando o processo de colonização gástrica.⁹

A ação neutrofílica é persistente, porém, ineficaz na eliminação da *H. pylori*, devido à ação de enzimas bacterianas, como a catalase e superóxido dismutase, que protegem a bactéria.⁹

As células mononucleares e os neutrófilos em resposta a infecção pela *H. pylori*, liberam radicais livres de oxigênio, que juntamente com a redução nos níveis de antioxidantes levam ao stress com lesão oxidativa, importante na modificação estrutural do DNA e desequilíbrio do sistema de transdução de sinais das células epiteliais gástricas, considerado carcinogênico.²³

Embora a resposta celular seja predominante na infecção por *H. pylori*, a resposta humoral também é observada, normalmente uma resposta humoral sistêmica e estável, predominantemente do tipo IgG; no entanto, na inflamação crônica observa-se presença de anticorpos específicos, também do tipo IgA contra o patógeno. Ambos têm sido usados para diagnosticar a infecção da *H. pylori* no soro e saliva dos pacientes, sendo que estes anticorpos diminuem somente após a eliminação da infecção, o que, raramente, ocorre espontaneamente.²⁴

A presença de estruturas bacterianas capazes de mimetizar estruturas do hospedeiro, conferindo proteção à ação da resposta imune é um ponto crucial nos mecanismos de escape bacterianos. A *H. pylori* pode induzir a produção

de anticorpos que reconhecem antígenos presentes na mucosa gástrica normal do próprio hospedeiro. Estudos demonstraram que o LPS da bactéria contém antígenos Le^x e Le^y de grupos sanguíneos. Estas evidências indicam uma provável correlação entre o reconhecimento destes antígenos pelo sistema imune do hospedeiro e a indução de gastrite pela bactéria.^{11,19}

Diagnóstico

Podem ser através de testes evasivos que incluem cultura, histologia, teste rápido da urease e reação em cadeia da polimerase (PCR). Todos necessitam da coleta de biópsia gástrica, obtida através da endoscopia digestiva, um método invasivo não recomendável em populações pediátricas.^{4,25}

Os testes sorológicos são importantes e muito utilizados em estudos epidemiológicos pediátricos na avaliação da taxa de prevalência da infecção pela *H. pylori*, principalmente, no caso de indivíduos assintomáticos, identificando anticorpos específicos à infecção por esta bactéria no soro, na secreção gástrica, urina, saliva e outros fluidos.^{27,28} Entretanto, os métodos sorológicos não devem ser utilizados para monitorar a erradicação bacteriana, visto que, a sorologia não reflete a infecção aguda e, sim, a exposição à bactéria.^{27,28,29,30}

Tratamento

O tratamento convencional de *Helicobacter pylori* consiste na utilização de antimicrobianos, aos quais uma minoria expressiva de pacientes não responde; deve-se considerar custo-benefício, aceitando-se como razoável um número necessário para tratamento de 1/15 ou 1/10, ou seja, poderá ocorrer remissão sintomatológica em um a cada 10 ou 15 pacientes tratados.²⁴

Para quadros associativos bacterianos com ulcera gastroduodenal, ativa ou cicatrizada, linfoma MALT de baixo grau, pós-cirurgia para câncer gástrico avançado, em pacientes submetidos à gastrectomia parcial, pós-ressocção de câncer gástrico precoce, endoscópica ou cirúrgica e gastrite histológica intensa, os esquemas de tratamento incluem:

1) Inibidor de bomba protônica (IBP) em dose padrão + amoxicilina 1,0 g + claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, durante 7 dias.

2) IBP em dose padrão, uma vez ao dia + claritromicina 500 mg duas vezes ao dia + furazolidona 200 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias.

3) IBP em dose padrão, uma vez ao dia + furazolidona 200 mg três vezes ao dia + cloridrato de tetraciclina 500 mg quatro vezes ao dia, durante 7 dias.^{8, 9, 24}

Tratamentos alternativos para a infecção têm sido propostos, incluindo o uso de antioxidantes com destaque crescente à vitamina C, ao se demonstrar que concentrações da mesma no estômago de indivíduos infectados com *H. pylori* são, substancialmente, menores do que as de indivíduos saudáveis.²⁴

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A identificação precoce da infecção pela bactéria *H. pylori*, bem como a pesquisa dos seus mecanismos patogênicos são essenciais para se entender a atividade bacteriana.

Uma vez que a infecção pelo microorganismo se caracteriza pela cronicidade, fato que predispõe o desenvolvimento de afecções, o conhecimento de sua patogênese e a correlação com seus fatores de risco, tende a ser um importante mecanismo de prevenção.

SUMMARY

Helicobacter pylori: PATHOGENESIS-ASSOCIATED FACTORS

Jocilene GUIMARÃES, Tereza Cristina CORVELO e Katarine Antonia BARILE

Objective: bibliographical research focusing main aspects related to *Helicobacter pylori* pathogenesis.

Method: the data for this review were obtained from PUBMED, SCIELO and MEDLINE searches of the terms *H. pylori*, gastritis, peptic ulcer and gastric adenocarcinoma. Only papers published between 1985 and 2007 were considered. Final Comments: the microorganism infection is characterized by the chronicity, and the knowledge of its pathogenesis and risk factors is an important prevention mechanism.

Key-words: *H. pylori*; gastritis; ulcer; adenocarcinoma gastric.

REFERÊNCIAS

1. MARSHALL, BJ. *Helicobacter pylori*. *The American Journal of Gastroenterology*. 1994, 89:S116-s128.
2. GRAHAM, DY. Benefits from elimination of *Helicobacter pylori* infection include major reduction in the incidence of peptic ulcer disease, gastric cancer, and primary gastric lymphoma. *Preventive Medicine*. 1994, 23: 712-716.
3. MIZUSHIMA, T.; SUGYAMA, T.; KOMATSU, Y.; YSHIZUKA, J.; KATO, M.; AKASA, M. Clinical relevance of the babA2 genotype of *Helicobacter pylori* in Japanese clinical isolates. *J. Clin. Microbiology*. 2001 July: 2463-2465.
4. TORRES, J; PEREZ-PEREZ, G; GOODMAM, KJ; ATHERTON, JC; GOLD, BD; HARRIS, PR.; GARZA, AM.; GUARNER, J.; MUÑOS, OA. Comprehensive review of the natural history of *Helicobacter pylori* infection in children. *Archive of Medical Research*. 2000, 31: 431- 469.
5. KHUROO M. S. *Helicobacter pylori*: The unique organism.. *Ann Saudi Med*. 2002, May-Jul;22(3-4):192-201.
6. MARSHALL, BJ.; BARRET, LJ.; PRAKASH, C.; McCALLUM, RW.; GUERRANT, R.L. – Urease protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology*. 1990, 99:697-702.
7. BODE, G; MALFERTHEINER, P; NILIUS, M.; LEBNHARDT, G; DITSCHUNEIR, H. Ultrastructural localization of urease in outer membrane and periplasm of *Campylobacter pylori*. *J. Clin. Pathol*. 1989, 42:778-9.
8. DUNN, BE.; COHEN, H.; BLASER, MJ. *Helicobacter pylori*. *Clinical Microbiology Reviews*. 1997 10: 720-741.
9. KONONOV, AV. Inflammation as a basis for *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Arkh Patol*. 2006 Sep-Oct;68(5):3-10.
10. RIBEIRO, ML.; VITIELLO, L.; MIRANDA, MC.; BENVENGO, YH.; GODOY, AP.; MENDONCA, S.; PEDRAZZOLI JR.; J. Mutations in the 23S rRNA gene are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Brazil. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2003.

11. MARTINS, L.C.; CORVELO, TCO.; OTI, HT.; BARILE, KAS. Soroprevalência de anticorpos contra antígeno CagA do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera gástrica na região Norte do Brasil. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2002, 35 (4): 307-10.
12. KODAIRA, MS.; ESCOBAR, AMU.; GRISI, S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. *Rev. Saúde Pública*. 2002, 36 (3): 356-369.
13. LINZ, B.; BALLOUX, F.; MOODLEY, Y.; MANICA, A.; LIU, H.; ROUMAGNAC, P.; FALUSH, D.; STAMER, C.; PRUGNOLLE, F.; VAN DER MERWE, SW.; YAMAOKA, Y.; GRAHAM DY PEREZ-TRALLERO, E.; WADSTROM, T.; SUERBAUM, S.; ACHTMAN, M. An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature*. 2007 Feb 22;445(7130):915-8.
14. GRAHAM, DY.; KLEIN, PD.; OPEKUN, AR.; BOUTOON, TW. - Effect of age on the frequency of active *Campylobacter pylori* infection diagnosed by the ¹³C-urea breath test in normal subjects and patients with peptic ulcer disease. *J. Infect Dis*. 1988, 157:777-80.
15. BROWN, LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiologic Reviews*,. 2000 22 (2): 283-97.
16. OLMOS, JA; RIOS, H.; HIGA, R. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Argentina: results of a nationwide epidemiologic study. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2000, 31 (1): 33-37.
17. PIMANOV, SI.; MAKARENKO, EV.; KRYLOV, I.UV.; MATVEENKO ME.; MALASHENKO, SV.; BONDARENKO, VM. Impact of *Helicobacter pylori* eradication on morphological changes in gastric mucosa. *Arkh Patol*. 2006, Sep-Oct;68(5):22-7.
18. EVERHART, JE. Recent developments in the epidemiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 2000, 29 (3): 559-78.
19. MARTINS, LC. Soroprevalência de anticorpos contra antígeno CagA da *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera gástrica. Dissertação de Mestrado. Belém, Universidade Federal do Pará, Museu Paraense Emílio Goeldi, *EMBRAPA p.84*, 2001.
20. MARTINS, LC; CORVELO, TC; OTI, HT; LOIOLA, R; AGUIAR, DC; BARILE, KAS; AMARAL, RK; BARBOSA, HP, FECURY, AA; SOUZA, JT. ABH and Lewis antigen distributions in blood, saliva and gastric mucosa and H pylori infection in gastric ulcer patients. *World J Gastroenterol*. 2006 Feb 21;12(7):1120-4.
21. FOX, JG; WANG, TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest*. 2007, Jan;117(1):60-9.
22. MONKEMULLER, KE.; WILCOX, CM. Gastrointestinal infections in children. *Curr Opin Gastroenterol*. 2001 Jan;17(1):35-39.
23. RIBEIRO, ML; VITIELLO, L; MIRANDA, MC.; BENVENGO, YH.; ODOY, AP; MENDONCA, S; PEDRAZZOLIM, J. R. Mutations in the 23S rRNA gene are associated with clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* isolates in Brazil. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*, 2003.
24. SHIMOYAMA, T, CRABTREE, JE. Bacterial factors and immune pathogenesis in *Helicobacter pylori* infection. *GUT*. 1998, 43: S2-S5.
25. GATTI, LL; SOUZA, EKF.; LEITE, KR; BASTOS, ELS.; VICENTINI, LR; SILVA, LC; SMITHA, MAC; PAYÃO, S.M. cagA vacA alleles and babA2 genotypes of *Helicobacter pylori* associated with gastric disease in Brazilian adult patients. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2005, 51: 231-235.
26. ODERBA, G; RAPA, A; MARINELLO, D; RONCHI, B; ZAVALLONE, A. Usefulness of *Helicobacter pylori* stool antigen test to monitor response to eradication treatment in children. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2001. 15 (2): 203-206.
27. BRADEN, B; CASPARY, WF. Detection of *Helicobacter pylori* infection: when to perform which test? *Ann Med*. 2001, 33: 91-97.
28. ROCHA, GA; ROCHA, AMC; QUEIROZ, DMM.; MENDES, EN; NOGUEIRA, AMMF.; CARVALHO, AST., Validation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay to detect anti cagA antibodies in children with *Helicobacter pylori* infection. *J. Pediatric Gastroenterol*. 2001, 33(4): 515-517.
29. MARSHALL, BJ.; BARRET, LJ.; PRAKASH, C.; McCALLUM, RW.; GUERRANT, RL. Urease protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology*. 1990, 99:697-702.
- 30- BRADEN, B; TEUBER, G; DIETRICH, CF.; CASPARY, WF.; LEMBCKE, B. Comparison of new fecal antigen test with ¹³C-urea breath test for detection *Helicobacter pylori* infection and monitoring eradication treatment: prospective clinical evaluation. *BMJ*. 2000, 320 (7228): 148.

Endereço para correspondência:

Jocilene Guimarães
 Rua Municipalidade Nº 949 - Ed. Apolo apto 208 - Cep: 66.050-350
 Telefone: 091 3233 9262 Celular: 092 9972 1945
 Email: jocinha@yahoo.com.br