

DETECÇÃO DO *Helicobacter pylori* EM PACIENTES COM DOENÇAS GÁSTRICAS

Helicobacter pylori DETECTION IN PATIENTS WITH GASTRIC DISEASES

¹ALBANEZ. Giovanna; ²RASMUSSEN, Lucas Trevizani.

^{1e2}Departamento de Biomedicina- Centro Universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos-
Unifio/FEMM Ourinhos, SP, Brasil

RESUMO

Helicobacter pylori é uma bactéria Gram negativa conhecida por ser um patógeno de colonização da mucosa gástrica humana, e tem sido associada com gastrites, úlceras e é um conhecido fator de risco para câncer gástrico. O resultado proveniente da infecção não depende apenas de fatores ambientais, mas também de fatores genéticos do hospedeiro e da bactéria. A pesquisa realizada teve como objetivo detectar a presença do *Helicobacter pylori* em amostras de pacientes dispepticos. No total foram analisadas 100 amostras de biópsias gástricas de pacientes adultos de ambos os gêneros com sintomas pépticos e/ou câncer gástrico na região de Marília, mais especificamente na Faculdade de Medicina de Marília - FAMEMA. A biópsia foi coletada por endoscopia e o material genético extraído com kit comercial. Para detecção do *H. pylori* foi realizada a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase com primers específicos para a região 16S bacteriano. Posteriormente foi realizada a análise histopatológica para classificação da doença gástrica (Gastrite, câncer gástrico ou sem alterações na mucosa gástrica). O desenvolvimento desta abordagem contou também com pesquisas do PubMed, SciELO e Google Acadêmico, e teve um olhar de contribuição para as novas perspectivas da caracterização de fatores envolvidos nas doenças pépticas, colaborando com dados possíveis para plataformas de saúde como o DataSus, compreendendo por meio deste estudo os mecanismos fisiopatológicos destas doenças.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Gastrite; Câncer Gástrico; PCR

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a Gram-negative bacterium known to be a pathogen that colonizes the human gastric mucosa and has been associated with gastritis, ulcers and is a known risk factor for gastric cancer. The outcome of the infection depends not only on environmental factors, but also on genetic factors of the host and the bacteria. The research conducted aimed to detect the presence of *Helicobacter pylori* in samples from dyspeptic patients. A total of 100 gastric biopsy samples from adult patients of both genders with peptic symptoms and/or gastric cancer in the region of Marília, more specifically at the Marília School of Medicine - FAMEMA, were analyzed. The biopsy was collected by endoscopy and the genetic material was extracted with a commercial kit. To detect *H. pylori*, the Polymerase Chain Reaction technique was performed with primers specific for the bacterial 16S region. Subsequently, histopathological analysis was performed to classify the gastric disease (Gastritis, gastric cancer or without alterations in the gastric mucosa). The development of this approach also included research from PubMed, SciELO and Google Scholar, and had a view to contributing to new perspectives on the characterization of factors involved in peptic diseases, collaborating with possible data for health platforms such as DataSus, understanding through this study the pathophysiological mechanisms of these diseases.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Gastritis; Gastric Cancer; PCR

INTRODUÇÃO

A bactéria *Helicobacter pylori*, é classificada como gram negativa, não esporulada, móvel e microaerófila e espiralada, contendo medidas entre 0,5 µm a

0,1µm. Descoberta por Robin Warren e Barry Marshall, na Austrália em 1982, é comumente encontrada nos seres humanos desde pequenos. (Warren *et al.*,1982)

A princípio, em estudos antigos, achava-se que nada poderia crescer no estômago devido ao corrosivo suco gástrico. Mudar essa visão não foi fácil. Pois para convencer a comunidade médica internacional exigiu tempo e dedicação dos dois pesquisadores, Warren e Marshall. Por cerca de cem anos, o padrão ensinado nas escolas de Medicina era que o estômago era estéril, dessa forma, nenhuma bactéria poderia viver ali. Quando afirmou que isso seria possível, ninguém acreditou. Seu colega, Marshall, chegou a consumir a bactéria propositalmente para provar a tese, desenvolvendo uma gastrite. (Marshall *et al.*,1985)

A infecção causada pela presença do *H. pylori*, é uma das principais causas infecciosas de doenças gastroduodenais. Quando não tratada, determina inflamações crônicas, do tipo gastrite crônica não-atrófica, que pode evoluir para gastrite atrófica e metaplasia intestinal e ainda se persistir, pode evoluir para displasia e adenocarcinoma. Com isso, o *H. pylori* é reconhecido como um dos fatores que contribuiria para o desenvolvimento da cascata de eventos descrita por Correa. (Correa *et al.*, 1988)(Kugler & Taradin, 2023)

O principal hospedeiro desta bactéria é o ser humano, apontada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um agente carcinogênico, mas também pode ser encontrada em animais doméstico e selvagens, se alojando sempre na região da mucosa gástrica. Isso ocorre pelo fato de ao produzir amônia como modo de proteção contra o ácido no estômago, entra na camada da mucosa. Pode agredir a parede do estômago, o que acarretará uma lesão. É de relevância também destacar que algumas pessoas convivem com a *H. pylori* sem apresentar sintomas durante a vida, também sem o conhecimento sobre sua presença e a necessidade de ser tratada. (Organização Mundial da Saúde, 1994)

Para análise de estudos moleculares da presença da bactéria, a metodologia de testes do tipo *Polymerase Chain Reaction* (PCR), onde o genoma é rapidamente sequenciado para que assim possa caracterizar a presença do *H. pylori* no indivíduo, aonde a técnica mencionada tem por princípios aumentar a quantidade do DNA presente na amostra, facilitando assim a sua observação.

Em 1994, o *H. pylori* foi classificado como cancerígeno de Classe I pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer. Nesta relação, o câncer gástrico, até estudos recentes, continua a ser a terceira principal causa de morte relacionada com

câncer e a principal causa de câncer relacionado com infecções em todo o mundo. Conforme apresentam dados do Globocan, o câncer gástrico é a 5° neoplasia mais comum e o 3° câncer mais mortal, se destacando nas classes sociais socioeconômicas mais baixas, correspondente ao desenvolvimento do país. (Iarc, 1994; Globocan, 2018)

Alguns estudos recentes de 2024, sobre o *Helicobacter pylori*, apontam também sobre as deficiências dos planos de pesquisas e tratamento tradicionais, o que corroboram para a baixa adesão do paciente e o surgimento de resistência a antibióticos e a persistência da bactéria do indivíduo, ainda outros, apontam sobre a importância em destacar a necessidade de uma mudança de paradigma na abordagem para combater essa infecção bacteriana persistente que causa essa preocupação global de saúde. (Yamaoka *et al.*, 2024)

Quarenta anos já se passaram desde a descoberta da bactéria e recentemente apontam que tanto a infecção por *Helicobacter pylori* quanto a presença de anticorpos contra *Helicobacter pylori* podem aumentar o risco de doença do refluxo gastroesofágico. Para que a infecção causada pela bactéria chegue a um estágio eminente de câncer gástrico, leva primeiramente a formação de úlceras estomacais, que causam sensações de desconforto de dor ou como uma sensação de queimação de algo corroendo o estômago, onde dessa forma, se faz necessário ainda mais o seu diagnóstico molecular. (O' Connor *et al.*, 2023)

Alguns apontamentos informam que a infecção da bactéria corresponde aproximadamente a 4,4 bilhões de pessoas em todo o mundo, com uma taxa de prevalência de 44,3% (IC 95%: 40,9-47,7) além de analisarem as incidências em pessoas de todas as idades. Vários estudos, assim como mencionados acima, comprovaram que a infecção por *H. pylori* serve como fator inicial na progressão da gastrite crônica para câncer gástrico, dessa forma, comprova-se a importância do estudo para análises e diagnósticos da bactéria, contribuindo assim para a saúde como todo.

Estudos ainda apontam, que o modo de contágio do *H.pylori* ainda não é tão conhecido, mas acredita-se que a transmissão pode ocorrer de uma pessoa contaminada para uma pessoa sadia através do contato com vômitos ou fezes, este último geralmente sob a forma de águas ou alimentos contaminados. Essa contaminação, aponta que boa parte se relaciona com águas contaminadas por

efluentes, principalmente em regiões onde ainda não há condições boas de saneamento básico.

Com base no desenvolvimento do país (Brasil), acredita-se dizer que a bactéria encontrada em águas contaminadas, tende a diminuir, visto que, pelas políticas públicas, a partir de 2007, foi desenvolvida uma lei no Brasil que exigisse o saneamento adequado para o serviço de água da população urbana, denominada Política Nacional de Saneamento, instituída pela Lei Federal n.º 11.445, de 2007, contudo, isso não vem acontecendo, principalmente por estudos que indicam a dificuldade da erradicação do *H. pylori*, pela crescente resistência antimicrobiana.

O médico cirurgião Felipe Rossi, apresenta em seus estudos que a bactéria do *H. pylori* acomete cerca de 2/3 da população, relacionando-se com os dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), que aponta que mais de 50% da população mundial está ou já foi contaminada pela *Helicobacter pylori*, sendo que algumas desenvolveram seu processo inflamatório, levando-os aos sintomas graves de desconforto ou dor, geralmente na parte do superior do abdômen, sendo uma sensação de queimação; sentimento de barriga inchada; perda de peso; anemia, sangue nas fezes e fezes escuras, vômitos e náuseas e já outras, viveram e vivem sem sintomas ou complicações da bactéria. (ROSSI, 2020 CRM)

Os mecanismos que contribuem para a instalação do patógeno no tecido hospedeiro incluem a intensidade e a distribuição da inflamação induzida pelo *H. pylori* na mucosa gástrica. Evidências recentes dizem que cepas do *H. pylori* apresentam diversidade genotípica, cujos produtos acionam o processo inflamatório por meio de mediadores e citocinas, que podem levar a diferentes graus de resposta inflamatória do hospedeiro, resultando em diferentes destinos patológicos. O estresse oxidativo e nitrosativo induzido pela inflamação desempenha importante papel na carcinogênese gástrica como mediador da formação ou ativação de cancerígenos, danos no DNA, bem como de alterações da proliferação celular e do apoptose, segundo os estudos do departamento de Patologia da FMB/Unesp.

A mucosa gástrica tem essencial importância para o controle homeostático do organismo, ao impedir que a formação do sulco gástrico afete o estômago, com isso, a ação bacteriana que pode causar a perda dessa homeostasia, causa ao indivíduo desconfortos fortes, devido à inflamação por um longo período da região, como a gastrite úlcera e o câncer gástrico.

Um dado de pesquisa apresentado pela faculdade de ciências médicas IPEMED, diz que o câncer no estômago é um dos mais comuns, sendo responsável por mais de 700 mil mortes no mundo todos os anos. Só no Brasil, são cerca de 20 mil novos casos anualmente. A doença está associada a diversos fatores, sendo que em pelo menos 10% dos casos acredita-se que a *H. pylori* seja o principal influenciador. Dito isso, em conclusões baseadas nas pesquisas da OMS, a *H. pylori* é classificada como um agente cancerígeno, e deve ser tratada antes que cause alguma das possíveis doenças gástricas.

O paciente obtém o diagnóstico por meio de exames invasivos e não invasivos, os quais podemos citar alguns desses como teste de antígeno fecal que detecta a bactéria nas fezes, endoscopia, sorologia e respiratório.

A investigação ocorre para identificar ácidos nucléicos do *H. Pylori* em partículas extraídas de biópsia da mucosa gástrica por meio da realização da endoscopia. Ainda, há os métodos não invasivos, sendo análise de anticorpos anti-*H. pylori* e amostras de urina, saliva ou soro, teste respiratório com ureia e exames de antígenos da bactéria nas fezes.

Dessa forma, os exames essenciais necessitam apresentar baixo custo, ofertar praticidade na realização, maior especificidade e sensibilidade e ter grandes aceitações por parte dos pacientes relacionadas ao uso de equipamentos e técnicas, para a população corroborar ao diagnóstico.

O tratamento para erradicar a bactéria é classificado em primeira linha, com duração próxima de 14 dias, principalmente no processo formado por um inibidor de bomba de prótons (IBP) e dois antibióticos. É recomendado que todos os remédios devem ser tomados a cada 12 horas, para maior eficácia do tratamento.

Uma vez que sua transmissão está ligada a um bom sistema de saneamento básico, é de se esperar o contágio da *H. pylori* caia à medida que o país melhore neste setor, algo observado nos países desenvolvidos e, por consequência, o número de pacientes com úlcera diminua - como tem acontecido. Presentemente, em vez de recomendações de dieta e cirurgias complicadas, quem sofre desses problemas no estômago costuma resolvê-los com tratamento antibiótico específico, que matam a *H. pylori*.

MATERIAL E MÉTODOS

Para sua execução, o projeto foi submetido e aprovado pelo CEP (Comitê de Ética em Pesquisa) nº do parecer 40156720.1.0000.5413 e CONEP (Comissão Nacional de Ética em Pesquisa) nº do parecer 4.418.600.

Cronograma de Execução do Projeto

1º Semestre

- Obtenção das amostras – FINALIZADO
- Padronização da metodologia PCR para detecção da bactéria – FINALIZADO
- Diagnostico da bactéria *H. pylori* – FINALIZADO

2º Semestre

- Conclusão da detecção do *H. pylori* – FINALIZADO
- Redação do(s) artigo(s) – FINALIZADO

DESENVOLVIMENTO

O presente projeto avaliou um total de 100 pacientes com dor abdominal; da cidade de Marília e região, atendidos no Serviço de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília.

Os pacientes dispépticos, envolvidos no presente projeto, compreenderam pacientes com gastrites, úlceras, esofagite ou outro qualquer desconforto abdominal e assim foram divididos de acordo com a patologia após o término da coleta.

A extração do DNA a partir das biópsias da região do antro do estômago foi realizada conforme protocolo estabelecido pelo Kit QiAmp da Qiagen. A extração do DNA ocorre basicamente em 3 fases, utilizando uma coluna feita de sílica apropriada para ligação do DNA. A primeira etapa consiste na lise das células e em seguida adsorção das mesmas na coluna. Em seguida são realizadas lavagens, com soluções descontaminantes, e eluição do DNA em 200 µl de tampão AE (10 mM Tris-Cl; 0.5 mM EDTA, pH 9.0) ou água.

Para a detecção de *H. pylori* através da técnica de PCR, foram utilizados um par de oligonucleotídeos Hpx1/Hpx2, o qual amplifica um fragmento de 150pb referente a um fragmento da fração 16S do RNA bacteriano.

Tabela 1. Descrição dos oligonucleotídeos que foram utilizados na pesquisa.

Primers	Sequência (5' - 3')	Condições de Amplificação	Gene	Bibliografia
Hpx1 ^a	CTGGAGARACTAAGYCCTCC	40 ciclos de: 1 min a 94°C, 1 min a 59°C e 1 mi a 72°C.	16SrRNA do <i>H. pylori</i>	Scholte et al., 1997
Hpx2	GAGGAATACTCATTGCGAAGGCGA			

Fonte: Descrita pelos autores com base nos primers utilizados.

As frequências alélicas e os genótipos foram calculados por contagem de alelos e o equilíbrio de Hardy-Weinberg testado por meio de Teste do χ^2 . A Análise da expressão dos genes entre os grupos por testes χ^2 e/ou Exato de Fisher e/ou pelo teste de Kruskal-Wallis e/ANOVA. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o pacote estatístico SPSS®, versão 18.0.

Das 100 amostras propostas no projeto de pesquisa, todas foram coletadas e analisadas buscando identificar a bactéria nos indivíduos principalmente que apontavam gastrite, mas também outros que pelos exames apontaram a ausência da doença, grupo controle.

O material genético (DNA) foi extraído de todas as amostras (figura 1) e a detecção do *Helicobacter pylori* foi observada em 83% das amostras (figura 2). A tabela 2 descreve as características dos grupos amostrais de todos os indivíduos cujas biópsias foram submetidas a extração do DNA e detecção do *Helicobacter pylori*.

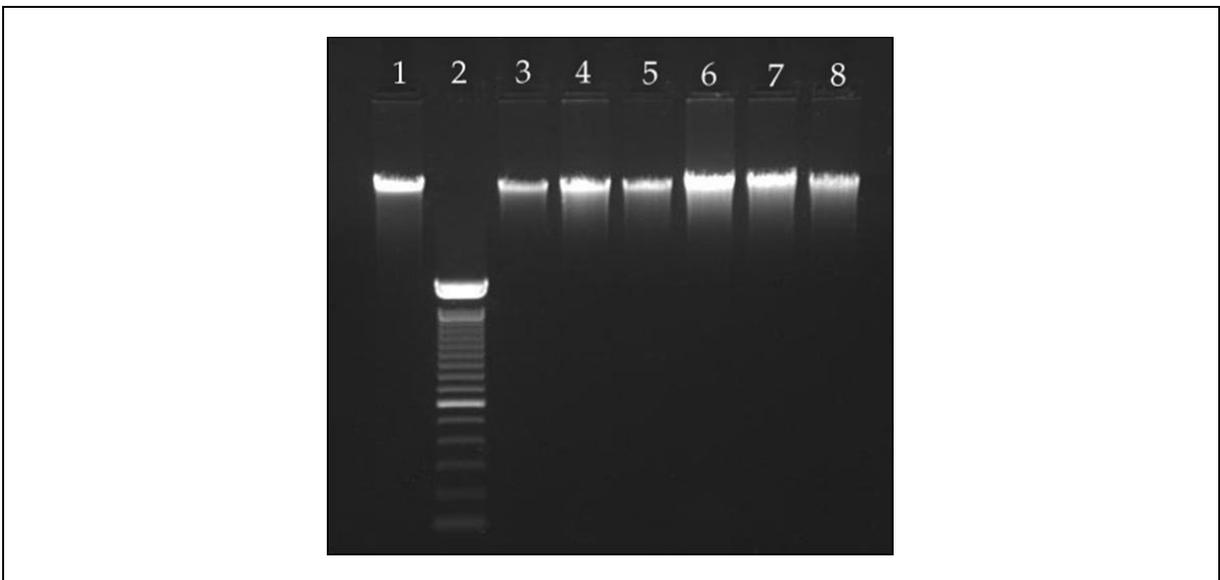
Com base na tabela construída referente as análises (Tabela 2), pode-se afirmar a prevalência da doença nos pacientes identificados com algum tipo de gastrite, seja ela crônica, moderada ou metaplasia, aonde das 83 amostras que apontaram como gastrite positiva mais da metade, 44 amostras (53%) indicaram a presença do *Helicobacter pylori* nos pacientes, comprovando assim, os dados apontados da incidência da mesma na relação entre gastrite e *H. pylori*.

Comprovando também os dados, o grupo indicado como controle (normal) das 17 (100%) amostras encontradas, apenas 1 (6%) indicou a presença da bactéria mesmo com a ausência da gastrite, com isso o estudo encontrou uma relação muito maior entre a quantidade de pacientes com a doença e por assim a presença da bactéria, do que a condição normal e presença da mesma, assim como também mostra o estudo realizado da mesma forma pelo Sylhet Osmani Medical College Hospital (SOMCH) aonde os resultados apontaram da mesma forma, mais de 50% das amostras positivas para bactéria na pesquisa entre a relação *H. pylori* e pacientes com

gastrite, a pesquisa ainda cita que a infecção por *H. pylori* é a causa predominante de gastrite crônica. (Fatema, 2015)

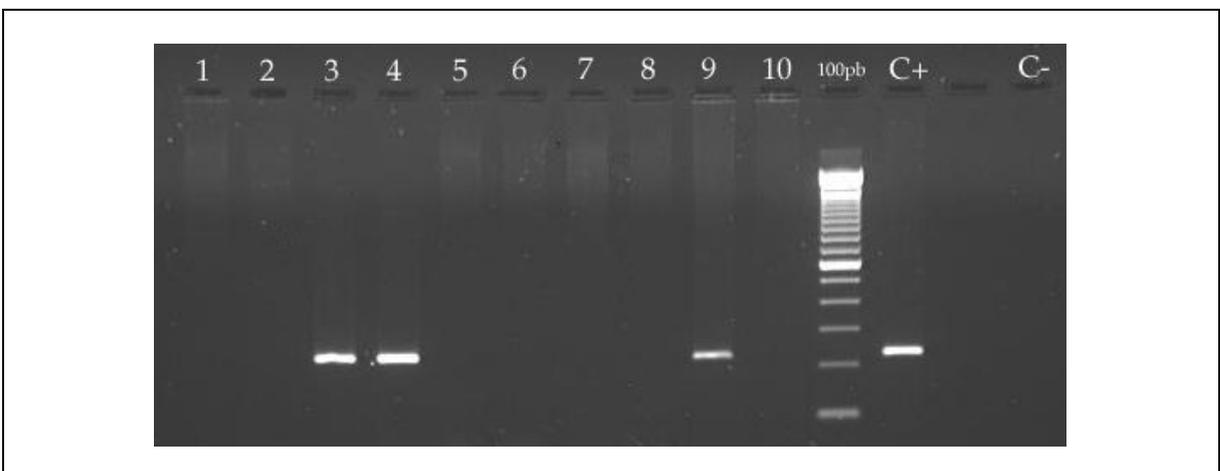
Um fator de atenção também é que a incidência em mulheres foi apontada como maior em todos os grupos, mas principalmente ao final, no grupo gastrite 29 mulheres e 15 homens e no grupo *H. pylori* positivo 30 mulheres e 20 homens, aonde aproximadamente nos casos positivos tanto para gastrite quanto para *H. pylori* as mulheres apresentaram o dobro da quantidade dos homens, indicando também uma incidência de gênero maior.

Figura 1 - Gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio para visualização de amostras de DNA extraídas de mucosa gástrica.



Fonte – Elaborada pelos autores a partir de amostras selecionadas com o gel de agarose corrido na cuba de eletroforese

Figura 2 - Gel de agarose a 2% corado com brometo de etídio para diagnóstico do *Helicobacter pylori* em amostras de DNA extraídas de mucosa gástrica



Fonte: Coletada pelos autores com as amostras utilizadas na pesquisa “Slots” 1,3,5-8,10: amostras negativas para *H. pylori*; “Slots” 3,4 e 9: amostras positivas para *H. pylori* “Slots” C+ e C- controles positivo e negativo, respectivamente; “Slot” 100pb: marcador de peso molecular Ladder 100pb – Invitrogen.

Tabela 2- Quantidades referentes de amostras utilizadas na pesquisa, grupos divididos e separação por gênero

Grupo	N (%)	Idade e DP	Sexo			
<i>H. pylori</i> Positivo	45 (45%)	49 ± 13	♂	15	♀	30
<i>H. pylori</i> Negativo	55 (55%)	53 ± 13	♂	16	♀	39
<i>Total</i>	100 (100%)	51 ± 13	♂	31	♀	69
Controle Positivo	1 (6%)	59 ± 0	♂	0	♀	1
Controle Negativo	16 (94%)	45 ± 15	♂	4	♀	12
Total G. Controle	17 (100%)	46 ± 15	♂	4	♀	13
Gastrite Positivo	44 (53%)	48,5 ± 13	♂	15	♀	29
Gastrite Negativo	39 (47%)	53 ± 12	♂	12	♀	26
Total G. Gastrite	83 (100%)	51 ± 13	♂	27	♀	56

Fonte – Dados encontrados pelos autores ao final de toda a pesquisa realizada, contabilizados os controles, gastrites e presença da bactéria pela detecção do *Helicobacter pylori* e caracterização dos grupos estudados

RESULTADOS

Por meio das pesquisas, foram encontrados do total resultados das 100 amostras dos pacientes analisados, 45 (45%) indicaram a presença da bactéria e 55 (55%) apresentaram resultado negativo para a mesma. Do total do grupo controle 17(100%), 16 (94%) indicaram valor negativo e 1 (6%) valor positivo. Das amostras de controle total de gastrite, 83 (100%), 44 (53%) desses pacientes analisados indicaram resultado positivo e 39 (47%) apresentaram valor negativo. Observando por meio dos dados encontrados no estudo, a relação presente entre a doença e a bactéria conforme mais da metade do grupo gastrite e *H. pylori* indicaram dados positivos, correlacionando a presença dos dois para fatores associativos do *H. pylori* em pacientes com doença gástrica

CONCLUSÕES

Com a conclusão da pesquisa, pode-se observar os resultados encontrados de pessoas com gastrite e a maior incidência da presença da doença entre pacientes com gastrite, procurando a presença da bactéria nesta, comprovam o estudo e sua importância para com a saúde coletiva. Afinal, a descoberta e encaminhamento dos pacientes corroboram para a não disseminação da mesma.

REFERÊNCIAS

BVS. Quais são as opções de tratamento para erradicação de *Helicobacter pylori*. sof-42493 i2019. Disponível em: <https://aps-repo.bvs.br/aps/quais-sao-as-opcoes-de-tratamento-para-erradicacao-de-helicobacter-pylori/>

Ayres, L., & Souza, D. E. (n.d.). *UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO Departamento de Cirurgia e Anatomia Epidemiologia do Câncer de Estômago RIBEIRÃO PRETO 2022*. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17137/tde-03022023-151547/publico/LIGIAAYREDESOUZA.pdf> Acesso em 02 de out 2024

Bucci, P. B. Y. T. F. Z. F. . (2023, March). Infecção por *Helicobacter pylori*: um equilíbrio entre bactérias e hospedeiro / *Helicobacter pylori*: um equilíbrio entre bactérias e hospedeiro. *Rev. Microbiol*, 31–40. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/gKxSx44pDYDnXPBfzQVKvqQ/> Acesso em 30 de Set de 2024

Cerquetani Samantha. (2022, September 26). *Salmonella: bactéria presente em alimentos pode matar; como se proteger?* VivaBem. Disponível em: <https://www.uol.com.br/vivabem/noticias/redacao/2022/09/26/salmonela-causa-infeccao-alimentar-e-pode-matar-veja-como-prevenir.htm> Acesso em 30 de Set 2024

Costa Azevedo Fernanda. (2022, April 28). *IM/ACP 2022: o que há de novo sobre H. pylori?* Disponível em: <https://portal.afya.com.br/gastroenterologia/im-acp-2022-o-que-ha-de-novo-sobre-h-pylori> Acesso em: 02 de Out 2024

Kugler, T., & Taradin, G. (2023). *Helicobacter and hepatobiliary diseases: update 2023*. In *Arquivos de Gastroenterologia* (Vol. 60, Issue 2, pp. 271–281). IBEPEGE - Inst. Bras. Estudos Pesquisas Gastroent. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.202302023-15> Acesso em 27 de Set 2024

Muller, L. B., Borges Fagundes, R., Carvalho De Moraes, C., & Rampazzo, A. (2007a). *ARQGA/1281 PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI E DAS LESÕES PRECURSORAS DO CÂNCER GÁSTRICO EM PACIENTES*

DISPÉPTICOS (Issue 2). Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ag/a/NhNz8pNNRHyzC4HmxSZWyt/abstract/?lang=pt> Acesso em 30 de Março 2024

Pinheiro Pedro. Campos Renata. (2024, March 24). *Helicobacter Pylori: o que é, sintomas e tratamento*. MD.Saúde. Disponível em: <https://www.mdsaude.com/gastroenterologia/helicobacter-pylori/> Acesso em 01 de abril 2024

Sady, M., Ladeira, P., Fávero Salvadori, D. M., Aparecida, M., & Rodrigues, M. (n.d.). *Biopatologia do Helicobacter pylori Biopathology of Helicobacter pylori*. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/jbpml/a/gKxSx44pDYDnXPBfzQVKvqQ/abstract/?lang=pt>

Silva, M. A. de S., Fonseca, P. H. da S., Franco, J. V. V., Silva, T. F. B., Andrade, L. A. de, Varela, G. G., Barbosa, J. M., Menezes, I. M. dos R., Barbosa, J. P. C., & Corrêa Júnior, L. M. (2022). Cuidados no tratamento de pacientes com infecção por *Helicobacter Pylori*: Revisão sistemática de literatura. *Research, Society and Development*, 11(13), e266111335411. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i13.35411> Acesso em 01 de abril 2024

Warren Robin e Marshall Barry. (2005, October 4). *Dois australianos dividem prêmio pela descoberta da Helicobacter pylori, que ataca estômago e está ligada a câncer. Ligação entre bactéria e úlcera rende Nobel*. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/fsp/ciencia/fe0410200501.htm> Acesso em: 23 março. 2024

Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988 Jul 1;48(13):3554-60. PMID: 3288329. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3288329/> Acesso em 03 de abril 2024

FATEMA, J. *et al.* Chronic Gastritis and its Association with *H. Pylori* Infection. *Mymensingh Med J*, v. 24, n. 4, p. 717-722. 2015 PMID: 26620009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26620009/> Acesso em 03 de abril 2024

RAWLA, P.; ADAM, B. Epidemiologia do câncer gástrico: tendências globais, fatores de risco e prevenção, 2018. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/17/17137/tde-03022023-151547/publico/LIGIAAYRESDESOUZA.pdf> Acesso em 03 de abril 2024

SILVA, M.; FONSECA, P.; FRANCO, J. Cuidados no tratamento de pacientes com infecção por *Helicobacter pylori*: revisão sistemática de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, 2022. Disponível em: https://www.oasisbr.ibict.br/vufind/Record/UNIFEI_abe1f68b1e8bbd73578aa081d258a815 Acesso em 10 de abril 2024

SOUZA, D.; OLIVEIRA, D.; BEZERRA, R. *Helicobacter pylori* como principal fator de risco para adenocarcinoma gástrico. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 4149-4158, 2021. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/25553> Acesso em 10 de abril 2024

Clique ou toque aqui para inserir o texto.