

SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DAS ALTERAÇÕES HISTOPATOLÓGICAS DE MUCOSA GÁSTRICA ANTRAL PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO *Helicobacter pylori**

OBIRAJARA RODRIGUES**
MARCIA SILVEIRA GRAUDENZ***
ANTONIO CARDOSO SPARVOLI****
JOSÉ SALOMÃO Jr.****
ERNANI PINHO DE MORAES****
ODAIR JOSÉ CAMARGO*****
EVANDRO LUIZ DALAROSA*****

RESUMO

O *Helicobacter pylori* é considerado o patógeno mais prevalente no mundo e é a causa mais freqüente de gastrite crônica ativa. A sensibilidade e especificidade de alterações histológicas da gastrite crônica no curso da infecção pelo *H. pylori* são investigados neste trabalho. Estudo retrospectivo de 241 diagnósticos, a partir de biópsia de mucosa gástrica antral, foi realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Fundação Universidade Federal do Rio Grande, usando a técnica de coloração de Hematoxilina & Eosina e Giemsa, com o objetivo de avaliar o grau de gastrite e a presença de alterações morfológicas do epitélio gástrico, associadas à presença do *H. pylori*. Foram avaliadas a sensibilidade e especificidade para o *H. pylori* das seguintes alterações histológicas: infiltração de neutrófilos no cório e epitélio, presença de folículo linfóide, hiperplasia dos colos glandulares e fovéolas, abscesso de cripta, metaplasia intestinal e injúria epitelial. Quanto ao grau de gastrite, foram observados 63 casos de gastrite leve, sendo 33 (52,4%) casos de *H. pylori* positivo; 122 casos de gastrite moderada, sendo 114 (93%) casos de *H. pylori* positivo; 43 casos de gastrite acentuada, sendo 38 (88,4%) casos *H. pylori* positivo. A infiltração de neutrófilos no cório e no epitélio foram as alterações que apresentaram maior sensibilidade para o *H. pylori*, com 98,4 e 86,6%. A especificidade dessas alterações foi de 40,7 e 42,6%, respectivamente. Estes resultados indicam que a infiltração de neutrófilos no cório ou epitélio da mucosa gástrica antral é de alta sensibilidade para indicar a presença do *H. pylori*.

PALAVRAS-CHAVE: *Helicobacter pylori*, gastrites, sensibilidade e especificidade

ABSTRACT

Helicobacter pylori is considered the most prevalent human pathogen worldwide, and it is the leading cause of chronic active gastritis. Sensitivity and specificity in the following of histological alterations for *H. pylori* were evaluated in antral gastric mucosa in the development of chronic gastritis. A retrospective study of 241 gastric biopsies diagnosed in the Pathology

* Trabalho realizado pelos Departamentos de Patologia e Medicina Interna – FURG

** Professor do Dep. de Patologia – FURG

*** Professora do Dep. de Patologia – FFCMPA

**** Professor do Dep. de Medicina Interna – FURG

***** Bolsista de Iniciação Científica – FURG

Laboratory of the University Hospital, Fundação Universidade do Rio Grande was conducted. Analysis of H&E and Giemsa stains slides evaluated the histological degree of gastritis and the presence of morphologic alterations of the gastric mucosa infected by *H. pylori*; sensitivity and specificity were evaluated for *H. pylori* of the exudation of neutrophils into the lamina propria as well as into the epithelium, lymphoid follicles, hyperplasia of gland necks and pits, pits abscess, intestinal metaplasia and epithelial injury. With relation to the gastritis degree, 63 cases of light gastritis were found, being 33 (52.4%) *H. pylori* positive; 122 cases of moderate gastritis, being 114 (93%) cases *H. pylori* positive and 43 cases of severe gastritis, being 38 (88.4%) cases *H. pylori*. The exudations of neutrophils into the lamina propria as well as into the epithelium were the histological alterations that reach high sensitivity to *H. pylori*, with 98.4 and 88.6%. Our results indicate that the neutrophils in to the lamina propria as well as into the epithelium shows high sensitivity to *H. pylori*.

KEY WORD: *Helicobacter pylori*, chronic gastritis, sensitivity and specificity

1 – INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é hoje considerado o patógeno humano mais prevalente, com distribuição mundial variando de 30 a 90%, dependendo da população estudada^{2,28}. Após os trabalhos iniciais de Marshall & Warren, realizados em 1983²⁹, uma série de outros foram publicados em todo mundo, demonstrando ser esta bactéria o principal agente causador da gastrite crônica^{8,30,33}, e parece irrefutável sua participação na patogênese de outras patologias gástricas, como úlceras duodenais^{5,6} e gástricas⁹, câncer gástrico^{9,21,38} e linfoma não-Hodgkin tipo MALT.^{7,18,25}

A infecção por *H. pylori* geralmente é adquirida na infância, e sua prevalência varia em diferentes regiões do mundo, mostrando predominância significativa nas populações dos países em desenvolvimento e de baixo nível socioeconômico. Nestes países, a infecção ocorre em idades mais precoces, quando comparada aos países desenvolvidos^{19,35}. Há evidências de que a aquisição precoce e a infecção de longa data seriam fatores de risco importantes na predisposição do câncer gástrico.^{10,39}

Na mucosa gástrica o *H. pylori* é capaz de produzir uma ampla resposta inflamatória, apesar de ser uma bactéria não-invasiva, sendo que na maioria das vezes a infecção expressa-se histologicamente como gastrite crônica ativa^{16,21}. Como a infecção pela bactéria caracteriza-se por ter longa duração, e praticamente todos os indivíduos infectados evoluem com alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica, a avaliação da

freqüência, da extensão e da intensidade destas, principalmente no que diz respeito a inflamação, atrofia, metaplasia intestinal e formação de folículos linfóides intramucosos^{3,14,42}, tem importância na definição das lesões da mucosa gástrica no curso da infecção.

A presença das lesões da mucosa gástrica está relacionada às propriedades patogênicas do *H. pylori*, caracterizadas por sua capacidade de colonização, manutenção no epitélio gástrico, multiplicação e indução de lesões teciduais através da ativação dos sistemas imune e inflamatório³¹. Além destes aspectos, os fatores de virulência próprios da bactéria, que variam de acordo com o tipo da cepa infectante, têm sido correlacionados com doenças diferentes e com resposta inflamatória e imune da mucosa gástrica mais ou menos intensa, dependendo de fatores de virulência da cepa.^{13,24,26}

O microorganismo desencadeia na mucosa gástrica uma resposta inflamatória caracterizada por exsudação de linfócitos T e B, freqüentemente com formação de folículos linfóides, plasmócitos, histiócitos e neutrófilos^{1,14}. Além desta resposta inflamatória, que varia em extensão e intensidade, o *H. pylori* também está associado à presença de atrofia²¹ e metaplasia intestinal.^{12,16}

As alterações histopatológicas freqüentemente encontradas no estudo da mucosa gástrica no curso da infecção pela bactéria são: hiperplasia das glândulas e foveolas¹⁶, erosão⁴³, metaplasia intestinal¹², presença de folículos linfóides²³, infiltração de granulócito neutrófilo no cório e epitélio¹⁶ e infiltração de eosinófilos¹². A alta prevalência de gastrite crônica em pacientes *H. pylori* positivos, caracterizada pela infiltração de linfócitos e pela atividade, que é definida pela presença dos neutrófilos, é amplamente relatada na literatura.^{5,22,40}

Ao estudarem as alterações morfológicas da mucosa gástrica no curso da infecção pela bactéria, Bayerdörfer³ e Genta & Hamner²³ observaram uma sensibilidade e especificidade para presença de neutrófilos no cório, para presença do *H. pylori*, de 85% e 89%, respectivamente. Para presença de folículos linfóides, tanto a sensibilidade quanto a especificidade foi de 75%²³. Wyatt & Rathbone⁴⁵ sugeriram que o achado de folículos linfóides associados a alterações inflamatórias representaria aspecto típico da infecção pelo *H. pylori*.

Mendonça et al.³⁴, definindo sensibilidade e especificidade de diferentes alterações histopatológicas de mucosa gástrica antral em pacientes *H. pylori* positivos, verificaram uma sensibilidade de 99,8% para a hiperplasia dos colos glandulares e foveolas; 94,6% para infiltração de neutrófilos no epitélio, e 86,4% para a infiltração de neutrófilos no estroma. Por outro lado, a especificidade destas mesmas alterações, para a presença do *H. pylori*, foi de 1,5, 39,7 e 66,9%,

respectivamente. Os autores também observaram que à medida que combinações das alterações eram analisadas, a sensibilidade aumentava, mas a especificidade das mesmas tendia a decrescer. Com esses resultados, os autores concluíram que a presença dessas alterações, estudadas de forma isolada ou combinada, não apresentavam sensibilidade nem especificidade suficiente para o diagnóstico da infecção pelo *H. pylori*, haja vista que em nenhuma forma de avaliação a sensibilidade e a especificidade apresentaram simultaneamente valor superior a 95%.

A avaliação da frequência, extensão e intensidade das lesões da mucosa gástrica associadas a infecção pelo *H. pylori* tem sido útil na tentativa de esclarecer os mecanismos pelos quais se desenvolvem as diferentes entidades clínicas e histopatológicas^{14,16,43}, e especialmente na detecção de lesões precursoras do câncer gástrico.^{12,23}

O objetivo do presente trabalho é determinar a sensibilidade e a especificidade das alterações histológicas da mucosa gástrica para o *H. pylori* no curso da gastrite crônica.

2 – MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado estudo retrospectivo de 241 diagnósticos, a partir de biópsias gástricas de mucosa antral remetidas ao Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário FURG (LAP-FURG), no período compreendido entre janeiro de 1995 e dezembro de 2002, encaminhadas pelo Serviço de Endoscopia do mesmo hospital.

Os fragmentos de biópsia, fixados em solução de formol a 10%, remetidos ao LAP-FURG, sofreram processamento de rotina para confecção de lâminas histológicas, com inclusão em parafina, cortes com espessura de 5 micrômetros e corados pela Hematoxilina & Eosina e pelo Giemsa.

O *H. pylori* foi identificado à microscopia óptica de imersão como sendo um bacilo espiralado localizado no muco que cobre o epitélio foveolar gástrico ou aderido à superfície livre do epitélio. Para excluir artefatos, somente foram considerados positivos os achados de mais de um grupo de cinco bacilos com aspecto uniforme.

As seguintes alterações histológicas da mucosa gástrica antral foram tomadas como parâmetros: 1) Atividade polimorfonuclear: infiltração de neutrófilos no estroma com pelo menos cinco dessas células fora do vaso e no cório da mucosa; 2) Folículo linfóide: linfócitos em arranjo nodular com ou sem centros germinativos; 3) Hiperplasia foveolar: pseudo-estratificação dos núcleos de células dos colos das glândulas com ou sem extensão às foveolas; 4) Abscesso

de cripta: presença de pelo menos três neutrófilos no interior do colo das glândulas ou foveolas; 5) Metaplasia intestinal: substituição parcial ou total do epitélio por células caliciformes com ou sem enterócitos absorventes, com ou sem células de Paneth; 6) Permeação de neutrófilos no epitélio: pelo menos uma dessas células infiltrada entre as células epiteliais; 7) Injúria epitelial: presença de vacuolização ou destruição do epitélio ou do tecido limitado à mucosa, incluindo sua superfície livre, não-associada a fibrose ou tecido de granulação.

Considerou-se como sensibilidade* a propriedade de o exame ser positivo quando aplicado em material proveniente de paciente portador da infecção pelo *H. pylori*, e como especificidade** a de o exame ser negativo quando em paciente não-infectado.

Numa primeira etapa, foram identificadas as alterações histológicas, bem como foram classificados os diagnósticos de acordo com o grau da gastrite, considerando os critérios já estabelecidos pela Classificação de Sydney¹⁷, que refere as formas de gastrite leve, moderada e acentuada. Todas as lâminas foram analisadas por dois patologistas. Após análise individual, havendo discordância quanto à presença de alguma alteração, ou a graduação do grau de gastrite, essa lâmina era então excluída do estudo. Numa segunda etapa, determinou-se a sensibilidade e especificidade para o *H. pylori* de cada uma das alterações histológicas em relação ao resultado obtido com coloração de Giemsa para identificação da bactéria.

$$\text{*Sensibilidade} = \frac{\text{Casos de } H. \textit{pylori} (+) \text{ com uma ou mais alterações histológicas}}{\text{Total de casos } H. \textit{pylori} (+)} \times 100$$

$$\text{**Especificidade} = \frac{\text{Casos de } H. \textit{pylori} (-) \text{ sem alterações histológicas}}{\text{Total de casos } H. \textit{pylori} (-)} \times 100$$

3 – RESULTADOS

Do total de 241 diagnósticos histopatológicos analisados, o *H. pylori* esteve presente em 187 (77,6%) destes, sendo que a prevalência da bactéria nos diagnósticos de pacientes com gastrite crônica foi de 81,1% (Tabela 1).

TABELA 1 – Prevalência do *Helicobacter pylori* em 241 diagnósticos histológicos de gastrite crônica em mucosa gástrica antral.

GRAU DA GASTRITE	NÚMERO DE CASOS	PRESENÇA DE <i>H. pylori</i>	AUSÊNCIA DE <i>H. pylori</i>
------------------	-----------------	------------------------------	------------------------------

AUSENTE	13	02 (15,4%)	11
LEVE	63	33 (52,4%)	30
MODERADA	122	114 (93,0%)	8
ACENTUADA	43	38 (88,4%)	5
TOTAL	241	1 87 (77,6%)	54

A Tabela 2 indica a sensibilidade e especificidade das alterações histológicas definidas no presente estudo, para o *H. pylori*.

TABELA 2 – Sensibilidade e especificidade, para o *Helicobacter pylori*, de alterações histológicas em mucosa gástrica antral a partir de 241 de diagnóstico histológicos

ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS	SENSIBILIDADE (%)	ESPECIFICIDADE (%)
ATIVIDADE POLIMORFONUCLEAR	98,4	40,7
FOLÍCULO LINFÓIDE	63,6	64,8
HIPERPLASIA FOVEOLAR	53,5	75,9
ABCESSO DE CRIPTA	23,0	89,9
METAPLASIA INTESTINAL	21,9	81,5
PERMEAÇÃO DE NEUTÓFILOS NO EPITÉLIO	86,6	42,6
INJÚRIA EPITELIAL	75,4	68,5

A análise de cada alteração isolada mostrou valores mais elevados de sensibilidade para a presença do *H. pylori*, para a atividade polimorfonuclear, permeação de neutrófilos no epitélio e injúria epitelial, com 98,4, 86,6 e 75,4%, respectivamente, enquanto a especificidade destas mesmas alterações foi de 40,7, 42,6 e 68,5%. As alterações de maior especificidade foram os abscessos de cripta, com 89,9%, metaplasia intestinal, com 81,5%, e hiperplasia foveolar, com 75,9%, enquanto a sensibilidade para estas três alterações foi 23,0, 21,9 e 53,5%, respectivamente.

4 – DISCUSSÃO

A participação do *Helicobacter pylori* no processo inflamatório crônico da mucosa gástrica é hoje um fato irrefutável^{30,33}. A variabilidade da intensidade da inflamação e a atividade da gastrite na mucosa gástrica de pacientes *H. pylori* positivos também já foram descritas em estudos com grupos-controles¹⁷, sendo que na maioria das vezes a infecção expressa-se histologicamente como gastrite crônica ativa ou está associada a úlcera duodenal, gastrite atrófica, carcinoma gástrico

ou linfoma do tipo MALT,^{9,15,16,23,24}

A infecção pelo *H. pylori* caracteriza-se por ter longa duração, favorecendo as alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica, caracterizadas pelo processo inflamatório crônico em atividade, atrofia, metaplasia intestinal e folículos linfóides intramucosos.^{3,15,42}

A prevalência da gastrite crônica ativa associada ao *H. pylori*, descrita na literatura, variando entre 30 e 90%³¹, tem sido atribuída às características socioeconômicas das populações estudadas. No Brasil, estima-se que a prevalência esteja em torno de 70%⁴. Valor semelhante a este foi encontrado em nosso estudo, cuja prevalência dentre os 241 diagnósticos de biópsias gástricas estudadas foi de 77,6%. A prevalência nos diagnósticos de gastrite crônica foi de 81,1%, resultado semelhante a outros estudos já realizados em nosso meio.⁴¹

A infecção pelo *H. pylori* da mucosa gástrica evidencia algumas alterações que são mais freqüentemente encontradas, como a hiperplasia de glândulas e foveolas¹⁶, erosão do epitélio da mucosa¹⁵, metaplasia intestinal¹², presença de folículos linfóides intramucosos²³, infiltração de neutrófilos no cório e epitélio¹⁶ e infiltração de eosinófilos¹². Mendonça et al.³⁴, ao definirem a sensibilidade e especificidade destas lesões para a presença do *H. pylori* em mucosa gástrica antral, observaram uma maior sensibilidade para a hiperplasia foveolar (99,8%), infiltração de neutrófilos no epitélio (94,6%) e infiltração de neutrófilos no estroma (86,4%). Para essas mesmas alterações, os autores observaram uma especificidade de 2,2, 7,4 e 8,7%, respectivamente. Em nosso estudo, para essas mesmas alterações observamos uma sensibilidade de 53,5, 86,6 e 98,4%, sendo que a especificidade destas lesões foi de 75,9, 42,6 e 40,7%. Para Mendonça et al.³⁴, a análise isolada de cada uma das alterações morfológicas evidenciou uma alta sensibilidade destas para o *H. pylori*, mas uma baixa especificidade, o que não foi diferente em nosso estudo, embora os valores observados tenham sido maiores. Contudo, Bayerdörffer³ observou uma sensibilidade e especificidade dos neutrófilos no cório, para presença do *H. pylori*, de 85 e 89%, respectivamente, em estudo histológico de mucosa de antro e corpo gástrico. Para Mendonça et al.³⁴, as alterações estudadas não mostraram sensibilidade e especificidade suficiente para o diagnóstico da infecção pelo *H. pylori*, pois, para tal, a sensibilidade e especificidade das lesões deveriam ser, simultaneamente, acima de 95%.

De uma maneira geral, constata-se que sensibilidade e especificidade são antagônicas: toda vez que se busca uma delas, a outra tenderá a decrescer^{20,27}. A sensibilidade ou especificidade de um determinado exame não são valores absolutos, mas sim variáveis

dependentes do objetivo do exame²⁷. Um teste sensível é o teste de escolha quando a penalidade por deixar de diagnosticar uma doença é grande. Testes sensíveis são úteis nas fases iniciais de um processo diagnóstico. Um teste específico é particularmente necessário quando o resultado falso-positivo pode lesar o paciente, ou seja, é um teste que raramente é positivo na ausência da doença²⁰. Sabendo-se que a infecção pelo *H. pylori* determina alterações da mucosa gástrica, e que praticamente todos os indivíduos infectados evoluem com alterações histológicas que, dependendo de fatores de patogenicidade da bactéria, extensão, intensidade e tempo da infecção, podem evoluir para alterações como metaplasia intestinal, atrofia gástrica e formação de folículos linfóides intramucosos, alterações estas precursoras de neoplasia gástrica, consideramos o ponto crítico na escolha de um teste de detecção da infecção, o de evitarmos os falsos negativos. Neste contexto, devemos recorrer a uma metodologia capaz da mais alta sensibilidade para a infecção pelo *H. pylori*. Portanto, a sensibilidade das alterações histológicas para presença do *H. pylori* pode ser considerada um teste significativo de indicação da patogenicidade da bactéria.

Analisando nossos resultados, observamos que a atividade polimorfonuclear, dada pela infiltração neutrofílica no cório e a infiltração de neutrófilos no epitélio, foram as alterações histopatológicas que apresentaram maior sensibilidade para o *H. pylori*, com 98,4 e 86,6%, respectivamente. Resultados semelhantes a estes já foram registrados por Bayerdörffer³ e Mendonça et al.³⁴

Alguns autores^{36,37,44}, estudando os mecanismos que induzem a resposta inflamatória no curso da infecção da mucosa gástrica pelo *H. pylori*, evidenciaram que a bactéria produz e libera substâncias quimiotáticas (endotoxinas) que estimulam várias citocinas, como IL-1 e FNT, responsáveis pela marginação e migração transepitelial dos neutrófilos, favorecendo sua degranulação com liberação de enzimas proteolíticas (myeloperoxidase) responsáveis, dentre os outros fatores de patogenicidade, pela injúria tecidual. Considerando a alta sensibilidade, 98,4%, do infiltrado neutrofílico do cório em mucosa gástrica antral, na presença do *H. pylori*, evidenciada em nosso estudo e em outros já realizados^{3,34}, e os aspectos fisiopatológicos da resposta inflamatória no curso dessa infecção, podemos concluir que a infiltração de neutrófilos no cório ou no epitélio da mucosa gástrica antral é uma alteração histológica de alta sensibilidade para indicar a presença da infecção por cepas de *H. pylori* potencialmente patogênicas. A presença de enzimas proteolíticas, como a myeloperoxidase, devido à degranulação dos neutrófilos, contribui para a injúria tecidual observada no curso da infecção pela bactéria. Observamos em nosso estudo que a

terceira alteração histopatológica de maior sensibilidade foi a injúria epitelial (75,4%), alteração esta que pode ser causada por substâncias que degradam a mucina, produzidas pelo *H. pylori*¹¹ ou mesmo pela atuação dos neutrófilos sobre este epitélio.

A presença de folículos linfóides intramucosos, que tem sido evidenciada como sensível para a infecção pelo *H. pylori*²³, apresentou uma sensibilidade de 63,6% em nosso estudo. Esta diferença de sensibilidade poderia ser explicada pelo maior número de amostras analisadas em outros estudos. As demais alterações histopatológicas apresentaram uma sensibilidade inferior a 63,6%.

Embora não se conheçam todos os mecanismos pelos quais o *H. pylori* determina lesão na mucosa gástrica, parece evidente que a atividade, que é dada pela infiltração de neutrófilos no cório e mesmo no epitélio, é um indicador sensível para a presença de cepas patogênicas da bactéria, e também um coadjuvante no processo de injúria da mucosa gástrica, observada no curso dessa infecção.

BIBLIOGRAFIA

1. ASHORN, M. Gastric mucosal cell densities in *Helicobacter pylori*-positive and negative dyspeptic children and healthy. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1994; 18: 146-51.
2. BANATVALA N, MAYO K, MEGRAUD F, JENNINGS R, et al. The cohort effect of *Helicobacter pylori*. *J infect Dis* 1993; 6: 288-298.
3. BAYERDÖRFFER, E. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis antrum and body. *Gastroenterol* 1992; 102: 1575-582.
4. CHINZON D, EIZI J, SILVA CF, et al. *Helicobacter pylori*: Epidemiologia e mecanismos patogênicos. In: NADER F. *Gastroenterologia III*. Ed. Gráfica Universitária/UFPel. Pelotas, 2000; 23-32.
5. COELHO LGV, DAS SJ, KRIN GN, et alli. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a Brazilian study. *Arq Gastroenterol* 1987; 24: 5-9.
6. COELHO LGV & CASTRO LP. Patogênese da úlcera duodenal na era do *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Cont* 1997; 1: 9-19.
7. COGLIATTI SB, SCHMID U, SCHIMACHER U, et al. Primary B-cell gastric lymphoma: a clinicopathological study of 145 patients. *Gastroenterol* 1991; 101: 1159-170.
8. COHEN H, GRAMISU M, FITZGIBBONS P, et al. *Campylobacter pyloridis*: associations with antral and fundic mucosal histology and diagnosis by serology in patients with upper gastrointestinal symptom. *Am J Gastroenterol* 1989; 84:367-371.
9. CORREA P, HAENSZEL W, CUELLO C, et al. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975; 2: 58-9.
10. CORREA P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Sug Pathol* 1995; 19 (Supl I): S37-43.
11. COVER TL, PURYEAR W, PREZ-PREZ GJ, BLASER MJ. Effect of urease on hela cell vacuolition induced by *Helicobacter pylori* citotoxin. *Infect immun* 1991; 59: 1264-70.

12. CRAANEN ME. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic biopsy study on the gastric antrum. *Gut* 1992; 33: 16-20.
13. CRABTREE JE. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelium cells is associated with cagA-positive phenotype. *J Clin Pathol* 1995; 48: 41-5.
14. CRABTREE JE. Immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31(Suppl 215): 3-10.
15. DANTAS-CORREA E, SOUZA IV, SCARAMELLO AC. Alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica associada à infecção pelo *Helicobacter pylori*. *GED* 1998; 17(2): 43-51.
16. DIXON MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 7-10.
17. DIXON MF. Classification and grading of gastritis, the updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:161-89.
18. DOGLIONI C, WOTHERSPOON AC, MOSCHINI A, DE BONI M, ISAACSON PL. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern. Italy. *Lancet* 1992; 339:834-5.
19. DRUMM B. *Helicobacter pylori* in the pediatric patient. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22:169-82.
20. FLETCHER RH & FLETCHER SW. Sensibilidade e especificidade. In: *Epidemiologia Clínica*. 3 ed. Artes médicas. Porto Alegre 1996; 67-67.
21. FORMAN D, NEWELL DG, FULLERTON F, et al. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Rev Bras Med* 1991; 302:1302-5.
22. GENTA RM, LEW GM, GRAHAM DY. Changes in gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. *Modern Pathol* 1993; 6:288-98.
23. GENTA RM & HAMMER HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Path Lab Med* 1994; 118:740-43.
24. GUNN MC. The significance of cagA and vacA subtypes of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of inflammation and peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1998; 51:761-64.
25. HUSSEL T, ISAACSON PG, CRABTREE JE, SPENCER J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1993; 342:571-4.
26. HSSON MO. Importance in diagnosis of gastritis of detection by PCR of the cagA gene in *Helicobacter pylori* strains isolated from children. *J Clin Microbiol* 1995; 33:3300-03.
27. KLAETZEL K. Sensibilidade e especificidade. In: *MEDICINA AMBULATORIAL. PRINCÍPIOS BÁSICOS*. Editora Pedagógica e Universitária Ltda. São Paulo. 1999; 131-42.
28. KUIPERS EJ, PEÑA AS, VAN KAMP G, et al. Seroconversion for *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342:328-31.
29. MARSHALL BJ & WARREN JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1:1273-75.
30. MARSHALL BJ. *Campylobacter pyloridis* and gastritis. *J Clin Dis* 1986; 153-650.
31. MARSHALL BJ. *Helicobacter pylori*: The etiologic agent for peptic ulcer. *JAMA* 1995; 274:1064-66.
32. MÉGRAUD F, BRASSENS-RABBÉ MP, DENIS F, et al. Seroepidemiology of *Campylobacter pylori* infection in various population. *J Clin Microbiol* 1989; 27(8):1870-73.

33. MELLO ES & MELO CR. Prevalência dos diferentes tipos gastrites em pacientes com queixas digestivas altas. *Arq. Gastroenterol* 1992; 29(2):43-50.
34. MENDONÇA AL, MENESES ACO, CHAPADURO E. Sensibilidade e especificidade de alterações histológicas da mucosa gástrica antral para diagnóstico do *Helicobacter pylori*. *J Bras Pat* 1999; 35(3):124-132.
35. MITCHELL HM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* in southern China. *J Clin Infect Dis* 1992; 166:149-53.
36. NORGAARD A, ANDERSEN LP, NIELSEN H. Neutrophil degranulation by *Helicobacter pylori* proteins. *Gut* 1995; 36:354-57.
37. NORIMASA Y, GRANGEP DN, et al. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori* induced inflammation. *Gastroenterol* 1993; 105:1432-40.
38. PARSONNET J, FRIEDMAN GD, VANDERSTEEN DP et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Eng J Med* 1991; 325:1127-31.
39. QUEIROZ DMM. CagA-positive *Helicobacter pylori* and risk for developing gastric carcinoma in Brazil. *Int J Cancer* 1998; 78:135-39.
40. RAUWS EAJ, LANGENBERG W, HOUTHOFF HJ, et al. *Campylobacter pyloridis* associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antiulcer treatment. *Gastroenterol* 1988; 94:33-40.
41. RODRIGUES O, AMARAL DM, GRAUDENZ MS, et al. Alterações histopatológicas da mucosa gástrica no curso da infecção pelo *Helicobacter pylori*. *Vittalle* 1999; 11:25-32.
42. SLOWAY BL, ALOIAY A. A mechanism of *Helicobacter pylori* pathogenesis: focus on mucus. *J Clin Pathol Gastroenterol* 1992; 142:S114-S121.
43. STOLE M & EIDTS S. Chronic erosions of the antral mucosa: a sequelae of *Helicobacter pylori*-induced gastritis. *Z Gastroenterol* 1992; 30: 846-50.
44. WALLACE LJ. Possible mechanisms and mediators of gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1991; 187(26): 65-70.
45. WYATT JI, RATHONE BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 142(23): 44-49.

Recebido: 30/7/2003

Aceito: 9/8/2003