

## Comparação entre teste da urease e histopatologia na identificação do *Helicobacter pylori*

### Comparison between urease test and histopathology in the identification of *Helicobacter pylori*

RICARDO HOHMANN CAMIÑA,<sup>1</sup> DANIELA BARISON MATOS,<sup>2</sup> GABRIELA BETIOLO BOMBARDA,<sup>3</sup> WILIAN MATEUS FOIATTO<sup>3</sup>

#### RESUMO

**Introdução:** O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa capaz de colonizar a mucosa gástrica e predispor a diversas patologias. Para identificação do *H. pylori*, os testes invasivos ainda são os mais realizados, sendo que não há um teste padrão ouro aceito universalmente. A análise histológica e o teste da urease são dois dos principais métodos diagnósticos utilizados atualmente. **Objetivo:** O presente estudo tem como objetivo avaliar a positividade do teste da urease e da análise histopatológica, levando em consideração as variáveis como sexo, idade e patologias associadas. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal de caráter quantitativo, tendo como base dados obtidos por meio de laudos de endoscopias realizadas no Hospital Universitário Santa Terezinha de Joaçaba – SC no período entre abril de 2014 e dezembro de 2015, assim como a partir de dados dos exames anatomopatológicos dos respectivos casos, fornecidos pelo Instituto de Patologia Joaçaba, de Joaçaba – SC. Os dados foram analisados e comparados através do software Microsoft Office Excel. **Resultados:** Dos 313 pacientes que compunham a pesquisa, o teste da urease mostrou-se positivo para o *H. pylori* em 84 (26,83%) amostras e a avaliação histopatológica em 89 (28,43%) amostras. Em relação ao sexo, o teste da urease apresentou maior prevalência de casos positivos em homens, com 45 (53,57%) amostras. Já a histopatologia mostrou leve predominância de mulheres, com 45 (50,57%) amostras. No tocante à idade dos pacientes,

ambos os métodos diagnósticos apresentaram maior frequência de positividade entre 41 e 50 anos e entre 61 e 70 anos. Quanto às lesões gástricas encontradas em pacientes com *H. pylori* positivo, no teste da urease, 54,76% das amostras apresentavam pangastrite enantematosa e, na avaliação histopatológica, 87,64% dos pacientes apresentavam gastrite crônica ativa. **Conclusão:** A comparação entre os dois métodos diagnósticos, teste da urease e histopatologia mostrou resultados equivalentes na detecção do *H. pylori*, sendo indicada a realização dos métodos concomitantemente. A gastrite foi a patologia mais evidenciada em ambos os métodos com *H. pylori* positivo; no entanto, muitos dos não acometidos também apresentavam tal patologia, o que sugere a presença de outros fatores envolvidos na gênese da afecção.

**Unitermos:** *Helicobacter pylori*, Teste da Urease, Histopatologia.

#### SUMMARY

**Introduction:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a gram negative bacteria capable of colonizing the gastric mucosa and predispose to various diseases. For identification of *H. pylori*, invasive tests are still the most accomplished, and there is no gold standard universally accepted. Histological analysis and urease test are two of the main diagnostic methods currently used. **Aims:** This study aims to evaluate the test positive urease and histopathology,

1. Médico Especialista em Patologia pela Universidade Federal do Paraná (UFPR) e Professor do Curso de Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC). 2. Gastroenterologista e Endoscopista, Membro da Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva – SOBED e Professora do Curso de Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC). 3. Acadêmico(a) do Curso de Medicina da Universidade do Oeste de Santa Catarina (UNOESC). **Endereço para correspondência:** Ricardo Hohmann Camiña - Rua Salgado Filho, 446 - Centro - Joaçaba - Santa Catarina - CEP: 89600-000/ **e-mail:** rcamina@hotmail.com. **Recebido em:** 03/08/2016. **Aprovado em:** 20/08/2016.

taking into account variables such as gender, age and associated pathologies. **Methods:** This is a cross-sectional study of quantitative approach, based on data obtained through endoscopies reports conducted at the University Hospital Santa Terezinha de Joaçaba - SC from April 2014 to December 2015, as well as from data pathological examination of their cases, provided by the Institute of Pathology Joaçaba, Joaçaba - SC. The data were analyzed and compared using the Microsoft Office Excel software. **Results:** Of the 313 patients who comprised the study, the urease test positive proved to *H. pylori* in 84 (26.83%) samples and histopathological evaluation in 89 (28.43%) samples. Regarding gender, the urease test showed a higher prevalence of positive cases in men, with 45 (53.57%) samples. Already histopathology showed slight predominance of women with 45 (50.57%) samples. Regarding the age of the patients, both diagnostic methods showed a higher frequency of positivity between 41 and 50 years and between 61 and 70 years. As for gastric lesions found in patients with *H. pylori* positive, the urease test, 54,76% of the samples had enanthematous pangastritis, and in histopathology, 87.64% of patients had chronic active gastritis. **Conclusion:** The comparison between the two diagnostic methods, urease test and histopathology showed equivalent results in the detection of *H. pylori* is indicated performing the methods concurrently. Gastritis was more evident pathology in both methods with *H. pylori* positive, however, many unaffected also had such pathology, suggesting the presence of other factors involved in the pathogenesis of the disease.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, Urease Test, Histopathology.

## INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa, espiralada e o provável principal agente causador de infecção crônica em seres humanos. Este microrganismo coloniza a mucosa gástrica, na qual promove destruição celular por meio de enzimas tóxicas, como a lipase, a urease e algumas proteases, e de uma citotoxina vacuolizante, alterando a configuração do epitélio gástrico.<sup>1</sup>

Há cerca de três décadas, a origem da gastrite e úlceras gástrica e duodenal era relacionada ao desequilíbrio entre mecanismos de defesa do trato gastrointestinal e secreção ácida promovida pelo estômago.<sup>2</sup> No entanto, no início dos anos 80, Warren e Marshall isolaram pela primeira vez o *H. pylori*, a partir de fragmentos de biópsia gástrica de pacientes com gastrite crônica e úlcera péptica.<sup>3</sup> Para identificação do *H. pylori*, os testes invasivos ainda são os mais realizados, sendo

que não há um teste padrão ouro universalmente aceito. A análise histopatológica é um método muito utilizado no diagnóstico e tem como vantagem adicionar dados importantes sobre o estado da mucosa gástrica. Devem ser obtidos dois fragmentos da mucosa antral para sua realização. No entanto, a distribuição irregular do microrganismo pelo epitélio gástrico pode levar a resultados falso-negativos.<sup>4</sup>

Devido à praticidade e baixo custo, outra forma de detectar a presença do *H. pylori* é por meio do teste da urease. A bactéria é capaz de produzir uma enzima chamada urease, que converte ureia em amônia e bicarbonato, o que resulta em alteração do pH e posterior mudança da cor da solução.<sup>5</sup> No entanto, devido a alguns fatores, como escassez de microrganismos, distribuição irregular do agente na mucosa gástrica, uso de antibióticos ou inibidores de bomba de prótons recentemente, podem resultar em falso-negativos, comprometendo o diagnóstico.<sup>6</sup>

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal de caráter quantitativo, tendo como base dados obtidos por meio de laudos de endoscopias realizadas no Hospital Universitário Santa Terezinha de Joaçaba (HUST) - SC no período entre abril de 2014 e dezembro de 2015, assim como a partir de dados dos exames anatomopatológicos dos respectivos casos, fornecidos pelo Instituto de Patologia Joaçaba, de Joaçaba - SC.

Foram incluídos neste estudo todos os indivíduos atendidos pelo SUS, convênios ou particulares submetidos à endoscopia digestiva alta (EDA) no período entre abril de 2014 e dezembro de 2015 no HUST, cuja biópsia de mucosa gástrica foi utilizada para a realização do teste da urease, pela equipe que realizou a EDA, e para análise histopatológica pelo Instituto de Patologia Joaçaba (IPJ). Foram excluídos deste estudo os casos submetidos à endoscopia, porém sem a realização do teste da urease, bem como aqueles que não receberam posterior análise histopatológica pelo IPJ.

Foi garantido o anonimato absoluto dos dados, afim de não identificar os pacientes estudados, respeitando os preceitos éticos conforme resolução número 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

A partir da coleta de dados, realizou-se a comparação entre os resultados obtidos a partir do teste da urease e do histopatológico, avaliando a positividade de cada método diag-

nóstico, levando em consideração as variáveis como sexo, idade e patologias associadas. Para comparação foi utilizado o software Microsoft Office Excel.

A pesquisa foi autorizada mediante aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UNOESC, sob o parecer 1.570.844 em 2 de junho de 2016.

## RESULTADOS

Dos 313 pacientes que compunham a pesquisa, 162 (51,75%) eram homens, enquanto 151 (48,25%) eram mulheres. O teste da urease mostrou-se positivo para o *H. pylori* em 84 (26,83%) amostras, sendo que a prevalência em relação ao gênero foi de 45 (53,57%) homens e 39 (46,43%) mulheres. As faixas etárias mais acometidas foram entre 41 e 50 anos (27,38%) e entre 61 e 70 anos (27,38%).

A avaliação histopatológica evidenciou positividade para o *H. pylori* em 89 (28,43%) amostras. Em relação ao gênero, os resultados obtidos foram de 44 (49,43%) homens e 45 (50,57%) mulheres, e maior ocorrência nas faixas etárias de 41 a 50 anos (24,71%) e de 61 a 70 anos (25,84%) (tabela 1). Dos pacientes que tiveram pesquisa para *H. pylori* positiva, 63 deles evidenciaram tal resultado no teste da urease e na histopatologia, 26 apenas na histopatologia e 21 somente no teste da urease.

**Tabela 1 - Comparação entre o teste da urease e a histopatologia nos pacientes estudados.**

	Teste da Urease	Histopatologia
<b>Amostras analisadas</b>	313	313
Amostras com <i>H. pylori</i> positivo	84 (26,83%)	89 (28,43%)
Prevalência em relação ao sexo	45 (53,57%) M	45 (50,57%) F
Prevalência em relação à faixa etária (anos)	41 – 50 e 61 – 70	41 – 50 e 61 – 70

Fonte: Os Autores.

Em relação às lesões gástricas encontradas em pacientes com *H. pylori* positivo no teste da urease, 54,76% das amostras apresentavam pangastrite enantematosa, principal achado nesses pacientes, obtido por meio da endoscopia digestiva alta. Outro achado comum entre os pacientes urease positivos é a gastrite enantematosa, presente em 40,47% das amostras (tabela 2).

**Tabela 2 - Prevalência das lesões gástricas em pacientes com *H. pylori* positivo no teste da urease.**

	Teste da Urease	
Pangastrite enantematosa	46	54,76%
Gastrite enantematosa	34	40,47%
Úlcera gástrica	19	22,61%
Sem alterações	0	0

Na histopatologia, a lesão mais encontrada foi a gastrite crônica ativa, presente em 87,64% dos pacientes com *H. pylori* positivo. Já a gastrite crônica inativa representou somente 11,23% dos pacientes (tabela 3).

**Tabela 3 - Prevalência das lesões gástricas em pacientes com *H. pylori* positivo na análise histopatológica.**

	Histopatologia	
Gastrite crônica ativa	78	87,64%
Gastrite crônica inativa	10	11,23%
Úlcera gástrica	5	5,61%
Adenocarcinoma	2	2,24%
Sem alterações	0	0

Fonte: Os Autores.

Todos os pacientes acometidos pelo *H. pylori* possuíam alterações inflamatórias com diferentes graus de intensidade. Ademais, muitos pacientes possuíam mais de uma lesão gástrica associada. Embora uma grande parte dos pacientes tenha apresentado resultado negativo em ambos os testes diagnósticos na pesquisa do *H. pylori*, a maioria apresentava lesões semelhantes às encontradas nos pacientes portadores desta bactéria, o que denota a presença de outros fatores associados a alterações gástricas.

## DISCUSSÃO

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria que infecta exclusivamente a mucosa gástrica, podendo causar gastrites, úlceras e dispepsias funcionais, as quais geram lesões podendo evoluir para carcinomas e linfomas.<sup>7</sup>

A infecção por *H. pylori* é uma das mais comuns do mundo, sendo que sua prevalência varia de acordo com a idade, localização geográfica e status socioeconômico do indivíduo.<sup>8</sup> No Brasil, estima-se que sua prevalência seja de cerca de 70%, aumentando com a idade, sendo menor na população branca e independentemente em relação ao sexo. Não há relação da infecção com cigarro, drogas e álcool.

Em contrapartida, observa-se uma maior taxa de infecção em pessoas de menor renda familiar e nível de escolaridade mais baixo, além de locais com maior aglomeração de pessoas.<sup>9</sup>

As formas de transmissão da bactéria são: a via oral-fecal, sendo a água contaminada o principal meio de infecção; a via oral-oral, na qual o paciente tem o microrganismo em sua saliva; e a via gastro-gástrica, a qual ocorre por contaminação de equipamentos no momento da realização do exame.<sup>7</sup>

O diagnóstico precoce da infecção pelo *H. pylori* pode evitar diversas complicações em pacientes que já apresentam gastrite, ou seja, pode limitar a evolução para úlceras, dispepsias, neoplasias e principalmente carcinomas.<sup>2</sup> Essa ideia mostra-se de suma importância, uma vez que o câncer de estômago é a 5ª neoplasia maligna mais frequente em homens e a 4ª mais frequente em mulheres a nível mundial, e apresenta-se como a 2ª maior causa de morte por câncer em ambos os sexos.<sup>10</sup>

No Brasil, o acometimento pelo microrganismo e suas complicações é a mais frequente causa de neoplasia do sistema digestivo. Além disso, sabe-se que a erradicação do *H. pylori* com antibióticos está ligada diretamente à regressão de cerca de 60% a 70% dos linfomas gástricos.<sup>11</sup>

Existem vários métodos disponíveis para o diagnóstico do *H. pylori*, e a escolha de um meio confiável é fundamental para detectar o microrganismo. No entanto nenhum método é adequado para todas as situações, uma vez que cada um deles tem seus inconvenientes e falhas.<sup>8</sup>

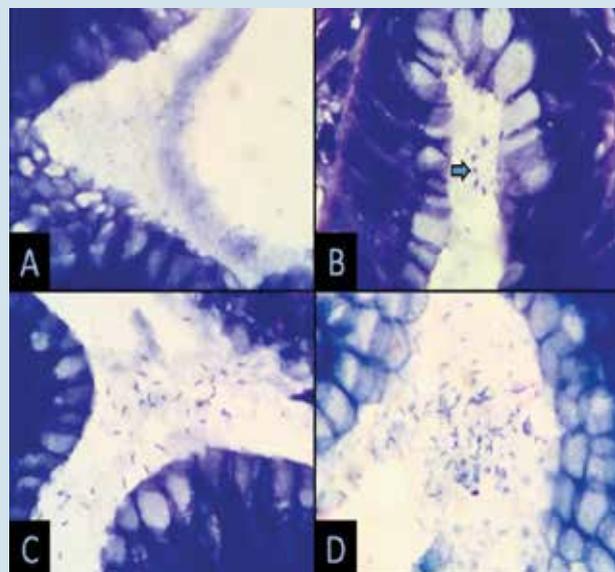
Os métodos de diagnóstico do *H. pylori* podem ser divididos em testes que requerem e que não requerem endoscopia.

Entre os testes com endoscopia pode-se citar: teste rápido da urease, histologia, cultura, fluorescência hibridização *in situ* e estratégia molecular, este por meio da reação em cadeia da polimerase. Já entre os testes que não requerem endoscopia estão: teste de antígeno fecal, teste sorológico da ponta do dedo, sorologia do sangue total e teste respiratório com ureia marcada.<sup>12</sup> A escolha do teste mais apropriado depende do quadro clínico do paciente, da probabilidade do teste detectar a infecção, assim como da disponibilidade de recursos.<sup>13</sup>

Atualmente, no Brasil, mantém-se como método prevalente na detecção do *H. pylori* a endoscopia digestiva alta, ou seja, um método invasivo, complementado pela biópsia da mucosa gástrica, com posterior análise da histopatologia e avaliação do teste da urease. Assim é possível a demonstração histológica do microrganismo, além da visualização microscópica da mucosa gástrica, com melhor definição da gravidade da inflamação.

No processamento histológico, faz-se a inclusão em parafina do tecido e utiliza-se as colorações hematoxilina-eosina e Giemsa para posterior pesquisa do *H. pylori*.<sup>5</sup>

**Figura 1: Mucosa gástrica, GIEMSA, 1000x: Pesquisa do *H. pylori* em cortes histológicos corados pela técnica histoquímica de GIEMSA evidencia: ausência de bacilos (A); pequena quantidade de bacilos sinalizados pela seta (B); moderada quantidade de bacilos (C); e grande quantidade de bacilos (D).  
Fonte: Instituto de Patologia Joaçaba.**



No presente estudo, a pesquisa histopatológica do *H. pylori* foi realizada em cortes histológicos corados pela técnica histoquímica do Giemsa. Por este método podemos identificar a presença do bacilo e também realizar a sua quantificação conforme demonstrado na figura 1 da página anterior.

Já o teste da urease depende da produção da urease pré-formada pela bactéria. Esta enzima promove a degradação da urease, levando a um aumento do pH, o que gera a positividade do teste a partir da mudança da cor de um indicador.<sup>5</sup>

No presente estudo, a histopatologia mostrou-se positiva em 28,43% dos casos. Tal resultado assemelha-se ao encontrado em uma dissertação de mestrado realizada na Universidade de Uberaba, na qual a histopatologia teve positividade em 33,30% das amostras. Em relação ao teste da urease, o mesmo estudo apresentou uma positividade de 19,0%, resultado inferior à histopatologia.<sup>9</sup> Na presente pesquisa, isso também é demonstrado, com positividade para o *H. pylori* no teste da urease de 26,83%.

No entanto, os resultados da atual pesquisa contrastam com um estudo realizado por dois pesquisadores em Pernambuco, no qual o teste da urease se mostrou superior ao estudo histopatológico na pesquisa do *H. pylori*, com positividade no diagnóstico de 66,6% e 39%, respectivamente.<sup>4</sup>

Em relação ao sexo mais acometido nos testes urease-positivos, o presente estudo vai ao encontro aos achados do estudo feito em Pernambuco, uma vez que este apresentou maior prevalência do sexo feminino, com frequência de 63,7%, e o presente estudo apresentou maior prevalência do sexo masculino, com frequência de 53,57%.<sup>4</sup> Quando analisados os resultados da histopatologia, o presente estudo teve leve prevalência do sexo feminino, na frequência de 50,57%. Resultado que vai ao encontro dos achados de duas pesquisas nacionais, com prevalência do sexo feminino de 60,2% e 66,6%.<sup>4,9</sup>

Em relação às faixas etárias mais acometidas pelo *H. pylori*, no estudo pernambucano, os pacientes urease-positivos encontravam-se, em sua maioria, com idade superior a 51 anos, e nos pacientes com *H. pylori* positivo na histopatologia houve predominância na faixa etária dos 31 aos 45 anos.<sup>4</sup> Já o presente estudo apresentou maior prevalência de positividade para *H. pylori*, em duas faixas etárias, entre 41 e 50 anos e entre 61 e 70 anos em ambos os métodos diagnósticos.

O *H. pylori* é um dos principais agentes predisponentes de alterações gástricas. Por esse motivo é fundamental um método diagnóstico eficaz para detecção precoce de possíveis patologias e limitar sua evolução para malignidade.<sup>14</sup>

Um dos achados mais comuns em pacientes com *H. pylori* positivo é a gastrite, como mostra o trabalho realizado em Uberaba, que de um total de 85 casos positivos para *H. pylori* na histopatologia, 28,23% casos apresentavam tal achado.<sup>9</sup> Assim como o estudo feito em Pernambuco, que analisou 138 casos, cuja lesão gástrica predominante foi a gastrite crônica ativa, presente em 89,74% dos casos, de um total de 39 casos positivos para *H. pylori*.<sup>4</sup> Tais achados vão ao encontro dos resultados de uma pesquisa feita na Índia, que teve como principais achados histopatológicos, de um total de 70 pacientes com *H. pylori* positivo, gastrite crônica associada à duodenite/úlcera duodenal, em 38,57% dos casos, e gastrite crônica atrófica, em 34,28% dos casos.<sup>14</sup>

Dados que corroboram com o presente estudo, que teve como principal achado na histopatologia a gastrite crônica ativa moderada, presente em 56,17% das amostras com *H. pylori* positivo.

Em relação aos achados da endoscopia digestiva alta em pacientes *H. pylori* positivos, um estudo publicado na Revista de Gastroenterologia do México demonstrou que a alteração gástrica mais encontrada nesses pacientes foi a pangastrite, em 23% dos casos.<sup>15</sup> Outra pesquisa, a qual foi realizada na Venezuela, também evidenciou a pangastrite como a lesão gástrica mais frequente, acometendo 44,8% dos pacientes infectados.<sup>16</sup>

Tais resultados vão ao encontro deste trabalho, o qual apresentou a pangastrite enantematososa como a alteração gástrica mais prevalente, presente em 54,76% dos pacientes urease positivos.

O *H. pylori* é responsável por afecções, como gastrite, erosão, úlcera, atrofia, metaplasia e displasia, lesões consideradas pré-malignas, que se não tratadas podem evoluir para adenocarcinoma. Destas lesões, a displasia é a que apresenta maior taxa de progressão para malignidade, cerca de até 73%.<sup>11</sup>

Em nosso estudo a prevalência de úlcera em pacientes *H. pylori* positivo na histopatologia foi de 5,61%. Porcentagem inferior à encontrada em um trabalho realizado pela Universidade do Porto, o qual relata uma prevalência de 15% nesses pacientes.<sup>11</sup> O estudo indiano demonstrou que cerca de 5,71% dos pacientes *H. pylori* positivo pos-

suíam displasia à histopatologia.<sup>14</sup> Resultado semelhante ao da presente pesquisa, a qual evidenciou 7,86% de displasias. Segundo dados do estudo português, a prevalência de adenocarcinoma em pacientes com *H. pylori* positivo é de cerca de 1%.<sup>11</sup> O presente estudo demonstrou resultado um pouco superior, com positividade em 2,24% dos pacientes.

## CONCLUSÃO

O diagnóstico do *H. pylori* de forma eficaz e posterior tratamento adequado permitem redução do risco de desenvolvimento de patologias gástricas. A comparação entre os dois métodos diagnósticos, teste da urease e histopatologia mostrou resultados equivalentes na detecção de tal microrganismo, sendo um complementar ao outro, uma vez que ocorreram casos positivos no teste da urease e negativos na histopatologia e vice-versa.

Em relação ao gênero, houve predominância do sexo masculino nos pacientes urease-positivos, diferentemente dos resultados positivos na histopatologia, na qual ocorreu leve prevalência do gênero feminino.

No tocante à idade, as faixas etárias mais acometidas pelo *H. pylori* foram entre 41-50 anos e entre 61-70 anos, em ambos os métodos diagnósticos. Quanto às lesões gástricas mais presentes, destacam-se a pangastrite enantematosa, nos pacientes urease positivos, e gastrite crônica ativa, em pacientes com *H. pylori* positivo na histopatologia. Apesar da alta prevalência de gastrite nos pacientes acometidos pela bactéria, muitos dos não acometidos também apresentavam tal patologia, o que sugere a presença de outros fatores envolvidos na gênese da afecção.

## REFERÊNCIAS

1. D1. Siqueira JS, Lima PSS, Barreto AS, Quintans-Junior LJ. Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* – Revisão. RBAC. 2007; 39(1):9-13.
2. Kodaira MS, Eescobar AMU, Grisi S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. Revista de Saúde Pública. 2002; 36(3):356-369.
3. Lima VP, Rabernhorst SHB. Genes associados à virulência do *Helicobacter pylori*. Revista Brasileira de Cancerologia. 2009; 55(4):389-396.
4. Tenório PP, Melo MR. Correlação entre a histopatologia e teste da urease para pesquisa de *H. pylori* em pacientes portadores de gastrite. R. Ci. Méd. Biol. 2009; 8(3):301-306.
5. Caetano A, Felix VN, Coimbra FTV, Ganc AJ. *Helicobacter pylori* e doença péptica. Estudo comparativo de métodos diagnósticos. Arquivos de Gastroenterologia. 2008; 45(3):255-257.
6. Bittencourt PF, Rocha GA, Penna FJ, Queiroz DMM. Gastrointestinal peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection in children and adolescents. J Pediatr. 2006; 82(5):325-334.
7. Gomes LE, Lago APMC. Análise e revisão de métodos para diagnóstico do *Helicobacter pylori*. Revista Acadêmica Osvaldo Cruz. 2014; 1(2).
8. Ortiz JIM, Adalucy ÁA, Jorge JSI, Mario SO, Brenda LAA, Liliãna GM, et al. Evaluación de diferentes pruebas para el diagnóstico de *H. Pylori*. Investigaciones Andina. 2011;13(23):297-311.
9. Silva EAW. Estudo do *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica: história clínica, endoscopia digestiva alta, exame anatomopatológico e resposta imune. Universidade de Uberaba. 2014.
10. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. INCA. 2016.
11. Cunha ARB, Areias JAAP. Câncer Gástrico e *Helicobacter pylori*. Universidade do Porto. 2010.
12. Hunt RH, Xiao SD, Megraud F, Leon-Barua R, Bazzoli F, Merwe S, et al. *Helicobacter pylori* nos países em desenvolvimento. WGO Practice Guidelines. 2010.
13. Lemos LLP, Guerra AA, Acurcio FA, Nascimento MAN. Diretrizes para diagnóstico e erradicação do *H. pylori* utilizando medicamentos da Atenção Primária (SUS). CCATES. 2014.
14. Asitava RD, Swapna D, Umesh DC. The diagnostic accuracy of rapid urease biopsy test compared to histopathology in implementing “test and treat” policy for *Helicobacter pylori*. International Journal of Applied and Basic Medical Research. 2016; 6(1):18-22.
15. Morillo GA, Hernández I, Mengual E, Abreu N, Molero N, Fuenmayor A, et al. Estimación de riesgo de cáncer gástrico en pacientes con gastritis crónica asociada a la infección por *Helicobacter pylori* en un escenario clínico. Revista de Gastroenterología de México. 2013; 78(3):135-143.
16. Duharte JF, Romano VT, Céspedes CMEG, Fernández MTC, Guerra OMA. Caracterización de los pacientes infectados por *Helicobacter pylori* durante um triênio. Revista Medisan. 2014; 18(7):928-933.