



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologias

*Helicobacter pylori*: Perspetivas do uso de  
compostos naturais no seu combate

Rita Isabel Gamita Martins

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Prof. Doutora Maria Leonor Faleiro

Prof. Doutora Maria Graça Miguel

2015



UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologias

*Helicobacter pylori*: Perspetivas do uso de  
compostos naturais no seu combate

Rita Isabel Gamita Martins

Dissertação

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Prof. Doutora Maria Leonor Faleiro

Prof. Doutora Maria Graça Miguel

2015

*“Helicobacter pylori: Perspetivas do uso de compostos naturais no seu combate”*

### **Declaração de autoria de trabalho**

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

Rita Isabel Gamita Martins

### **Copyright, Rita Isabel Gamita Martins**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

## **Agradecimentos**

Aos meus pais e avós um enorme obrigado não só por me terem proporcionado a realização de todo o meu percurso académico, mas e, principalmente por terem feito de mim o que sou hoje.

À minha prima e à minha afilhada, por me fazerem querer ser melhor, um obrigado especial.

À “Turminha”, obrigada por terem sido os melhores colegas (e amigos) que poderia ter ao longo desta jornada.

À “Bru” e à “Bá”, as minhas irmãs do coração, um enorme obrigado.

A todos os meus amigos, em especial ao “Coelho”, um grande obrigado.

À Universidade do Algarve, à Farmácia Amparo e ao CHA-Unidade de Portimão, pela formação e experiências que me proporcionaram, obrigada.

À Professora Doutora Maria Leonor Faleiro e à Professora Doutora Maria Graça Miguel um enorme obrigado pela orientação desta dissertação.

## Resumo

*Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa que coloniza o estômago humano. Esta colonização é facilitada pela enzima urease, e pelos flagelos bacterianos. A bactéria *H. pylori*, principalmente as estirpes que possuem o gene *cagA*, estão associadas positivamente ao cancro gástrico, sendo considerada um agente carcinogéneo do grupo I. É possível que a bactéria *H. pylori* tenha também um papel etiológico no desenvolvimento de doenças externas ao sistema digestivo, como por exemplo a trombocitopenia purpura e a psoríase. Estima-se que metade da população mundial esteja infetada por esta bactéria que é adquirida maioritariamente na infância.

O tratamento da infeção por *H. pylori* mais utilizado consiste na administração de claritromicina, metronidazol/amoxicilina e um inibidor da bomba de prótons. Contudo, tem surgido problemas no decorrer deste tipo de tratamento, uma vez que têm surgido resistências à claritromicina e metronidazol e, também devido aos efeitos adversos resultantes da utilização desta terapêutica. Assim, surge a necessidade de encontrar novas formas de tratamento. Vários extratos de plantas, óleos essenciais e outros produtos de origem natural têm vindo a ser testados contra a infeção por *H. pylori*. Dos compostos apresentados, os probióticos e a lactoferrina são os que apresentam os resultados mais promissores. Nos compostos provenientes de plantas há ainda um longo caminho a percorrer, até que seja aconselhada a sua utilização.

Por fim, é possível concluir que os estudos *in vivo* e *in vitro* são ainda insuficientes, bem como os ensaios clínicos, para averiguar a eficácia e segurança dos compostos naturais no tratamento da infeção por *H. pylori*. Sendo que estes, caso sejam utilizados para este fim, na sua generalidade, demonstraram funções de coadjuvantes da terapêutica antimicrobiana, uma vez que a maior parte não inibe totalmente o desenvolvimento da bactéria *H. pylori*.

**Termos-chave:** *Helicobacter pylori*, probiótico, lactoferrina, extratos de planta, óleo essencial.

## Abstract

*Helicobacter pylori* is a gram-negative bacterium that colonizes the human stomach. This colonization is facilitated by urease enzyme, and the bacterial flagella. The *H. pylori* bacteria, especially strains that have the *cagA* gene are positively associated with as gastric cancer for which this bacterium is considered a carcinogenic agent from the group I. It is possible that *H. pylori* also has an etiologic role to develop external digestive system diseases such as psoriasis and thrombocytopenia purpura. It is estimated that half the world's population is infected with this bacterium that is mostly acquired in childhood.

The treatment of *H. pylori* infection most commonly used consists in the administration of clarithromycin, metronidazole/amoxicicilina and proton-pump inhibitor. However, problems have arisen in the course of this treatment, since it has emerged resistance to clarithromycin and metronidazole, and also due to the adverse effects resulting from the use of this therapy. Thus, there is a need to find new ways of treatment. Various plant extracts, essential oils and other natural products have been tested against *H. pylori* infection. Of the compounds disclosed, probiotics and lactoferrin are those with the most promising results. In the compounds from plants there is still a long way to go until it is advised to use.

Finally, it is possible to conclude that *in vivo* and *in vitro* studies are still limited, as well as clinical trials, that are required to investigate the efficacy and safety of natural compounds for the treatment of *H. pylori* infection. If these compounds are used for the treatment of *H. pylori* infection, in general, the roles played support coadjuvant antimicrobial therapy, since most do not completely inhibit the growth of *H. pylori*.

**Keywords:** *Helicobacter pylori*, probiotic, lactoferrin, herbal extract, essential oil.

# Índice

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice de tabelas	vi
Acrónimos	vii
Capítulo 1- Introdução	1
1.1 – Metodologia	2
Capítulo 2- Taxonomia e principais características de <i>Helicobacter pylori</i>	3
Capítulo 3- Fatores de Virulência de <i>Helicobacter pylori</i>	4
Capítulo 4- Estratégias de sobrevivência de <i>Helicobacter pylori</i> no ambiente gástrico	6
Capítulo 5 - A bactéria <i>Helicobacter pylori</i> e as doenças associadas	7
5.1- Cancro gástrico	7
5.2- Úlcera péptica	9
5.3- Outras doenças do sistema digestivo	9
5.4- Doenças do sistema respiratório	12
5.5- Doenças do sistema nervoso central	12
5.6- Doenças do sistema cardiovascular	13
5.7- Doenças do sistema tegumentar	13
5.8- Doenças do sistema imunitário e do sistema hematológico	14
Capítulo 6- Epidemiologia e transmissão de <i>Helicobacter pylori</i>	16
Capítulo 7- Métodos de diagnóstico da infeção por <i>Helicobacter pylori</i>	17
Capítulo 8- Tratamento da infeção por <i>Helicobacter pylori</i>	20
8.1- IV Consenso de Maastricht	20

8.2- Compostos naturais	22
8.2.1- Probióticos	22
8.2.2- Lactoferrina	25
8.2.3- Própolis	26
8.2.4- Extratos de algas	27
8.2.5- Extratos de plantas	27
8.2.6- Oléos essências	47
Capítulo 9- Conclusão	49
Bibliografía	51

## Índice de Tabelas

<b>Tabela 8.1:</b> Resumo dos extratos de plantas e dos óleos essenciais que influenciam a erradicação de <i>H. pylori</i>	43
--	----

## **Acrónimos**

**AKT** – *Protein kinase B*

**AP-1** – *Activator protein-1*

**BabA** – *Blood group antigen-binding adhesion*

**CagA** – *Cytotoxin- associated gene A antigen*

**cagPAI** – Ilha de patogenicidade Cag A

**CLO** – *Campylobacter-like organisms*

**COX- 2** – *Ciclooxigenase 2*

**DNA** – *Deoxyribonucleic acid* (Ácido desoxirribonucleico)

**DupA** – *Duodenal ulcer-promoting gene*

**GSK3 $\beta$**  – *Glycogen synthase kinase 3 beta*

**IBP** – Inibidor da bomba de prótons

**IceA** – *Induced by contact with epithelium*

**IL** – Interleucina

**MALT** – *Musoca-associated lymphoid tissue* (Tecido linfóide associado à mucosa)

**MAPK** – *Mitogen-activated protein kinases*

**MDR** – *Multi-Drug Resistance Gene* (Gene de resistência a drogas)

**NF- $\kappa$ B** – *Nuclear factor-kappaB* (Factor nuclear kappa B)

**Nod1** – *Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein*

**OipA** – *Outer inflammatory protein*

**PI3K** – *Phosphoinositide 3-kinase*

**PCR** – *Polymerase Chain Reaction* (Reação em cadeia de polimerase)

**SabA** – *Sialic acid-binding adhesion*

**STAT3** – *Signal transducer and activator of transcription 3*

**Th** – *T helper cells* (Células T auxiliares)

**TNF- $\alpha$**  – *Tumor necrosis factor* (Fator de necrose tumoral)

**TP53** – *Tumor Protein P53*

**Treg** – *Regulatory T cells* (Células T reguladoras)

**VacA** – *Vacuolating cytotoxin*

## Capítulo 1- Introdução

O longo caminho até ao reconhecimento da descoberta da bactéria *Helicobacter pylori* foi iniciado em 1979 na Austrália pelo patologista Robin Warren, quando este observou pequenos bacilos fortemente aderentes a células epiteliais gástricas, provenientes de uma amostra de tecido em que era evidente a existência de uma gastrite crónica (Copeland et al., 2012;Pajares et al., 2006). Após este primeiro episódio com a bactéria ainda por identificar, R. Warren continuou a pesquisar, analisando amostras do epitélio gástrico, até que, em 1981, começa a trabalhar com o médico gastroenterologista Barry Marshal, iniciando-se aqui a parceria que lhes possibilitou a identificação e caracterização do agente etiológico de úlceras gástricas e outras patologias, trabalho pelo qual lhes foi concedido o prémio Nobel no ano 2005 (Copeland et al., 2012;Pajares et al., 2006; Pincok, 2005).

No processo de isolamento e identificação, os dois investigadores tentaram encontrar uma técnica adequada para o crescimento de culturas da bactéria *H. pylori*, que era designada naquela altura como “campylobacter-like organisms (CLO)”, uma vez que era muito semelhante à bactéria *Campylobacter jejun* sendo este o ponto de partida para encontrar um meio propício ao crescimento de *H.pylori* (Copeland et al., 2012;Pajares et al., 2006). Mas, tal não aconteceu, apenas observaram o crescimento de colónias num tecido proveniente de uma biopsia gástrica, que por lapso tinha sido deixada por cinco dias na estufa (Copeland et al., 2012;Pajares et al., 2006). Assim, decidiram que iriam isolar as colónias de CLO a partir das amostras dos doentes depois de serem incubadas por 4 dias (Copeland et al., 2012). A partir daqui começaram conseguir isolar e em seguida caracterizar a bactéria (Copeland et al., 2012). Após várias tentativas falhadas para publicarem os resultados em junho de 1983 conseguem publicar o seu artigo, intitulado “Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis”, na revista inglesa *The Lancet*, onde afirmavam que esta bactéria seria o agente etiológico da gastrite (Copeland et al., 2012). Warren e Marshal foram investigando formas de erradicar a infeção tendo observado que os isolados CLO eram sensíveis aos antibióticos mais comuns e ao bismuto (Copeland et al., 2012).

Em 1984, com o objetivo de comprovar o cumprimento dos postulados de Koch, tentam sem sucesso inocular a bactéria num porco, pois este animal era considerado modelo animal adequado para experiências que envolvessem bactérias do género *Campylobacter* (Copeland et al., 2012;Pajares et al., 2006). Numa atitude desesperada de

provar os postulados supracitados, Marshal inocula a bactéria em si próprio (Pincok, 2005). Primeiro, o patologista averiguou, através de uma endoscopia, que não estava já infetado pela bactéria e em seguida, utilizou um isolado de CLO proveniente de um doente que tinha gastrite, sabendo de antemão que essa estirpe era sensível a tinidazol (Copeland et al., 2012). Passados oito dias surgem os primeiros sintomas, e ao décimo dia volta a fazer uma endoscopia, onde é confirmada a infeção pelo CLO, em seguida inicia o tratamento com tinidazol, e após vinte e quatro horas já não apresenta nenhum sintoma (Copeland et al., 2012). Foi só em 1989 que a CLO viria a ter o seu nome definitivo, altura em que foi criado um novo género com a designação de *Helicobacter pylori* (Copeland et al., 2012).

Desde a sua descoberta até aos dias de hoje a bactéria *H.pylori* tem vindo a ganhar cada vez mais importância, não só por se estimar que metade da população mundial esteja infetada mas também porque foi cada vez mais associado a variadíssimas doenças gástricas, como o cancro gástrico, sendo considerado um agente carcinogénico do tipo I em 1994 (Wroblewski et al., 2010. Malnick et al., 2014). Por estar ligada a várias patologias e ao desenvolvimento de cancro é necessário travar o avanço das infeções provocadas por esta bactéria através da antibioterapia (Copeland et al., 2012; Wang et al. 2014). Contudo, tal como se tem observado em muitas outras bactérias também *H. pylori* tem desenvolvido resistências aos antibióticos, pelo que são investigados compostos alternativos ou que possam ser complementados com antibióticos para o tratamento e prevenção desta infeção, como o uso de extratos de plantas, óleos essenciais ou ainda a administração de probióticos (Ayala et al., 2014).

## **1.1- Metodologia**

A metodologia utilizada na realização desta dissertação consistiu numa pesquisa bibliográfica, que decorreu entre Março e Setembro de 2015. A pesquisa foi realizada através de bases de dados, como o PubMed e a b-on, utilizando diversas palavras-chave. Em todas as pesquisas foi sempre utilizado o nome da bactéria como termo de pesquisa, seguido de o tema ao qual se destinava a pesquisa. Por exemplo, durante a pesquisa para o tema “Fatores de virulência da bactéria *Helicobacter pylori*”, as palavras-chave utilizadas foram “*Helicobacter pylori*” e “*virulence factors*”.

## Capítulo 2- Taxonomia e principais características de *Helicobacter pylori*

As bactérias da espécie *Helicobacter pylori* pertencem ao domínio *Bacteria*, à subdivisão  $\epsilon$  do filo *Proteobacteria*, à classe *Campylobacterales* e à família *Helicobacteraceae* (Goodwin et al., 1989). Esta bactéria invade os tecidos gástricos nas zonas do antro e o piloro (Bridge et al., 2013). A caracterização com base nos polimorfismos do gene *cag A* dividem as estirpes em diferentes populações e subpopulações de acordo com zonas geográficas (Alfizah et al., 2012; Bridge et al., 2013).

O genoma de *H. pylori* tem aproximadamente 1,7 Mbp e podem ser encontrados alguns plasmídeos, os quais podem ser utilizados como vetores no transporte de informação genética entre *H. pylori* e *E.coli* (Kusters et al., 2006). Este genoma é considerado muito heterogéneo, o que pode ser uma consequência do rearranjo do DNA ou da deleção ou introdução de sequências de DNA (Kusters et al., 2006).

Esta bactéria tem uma dimensão aproximada de 0,5  $\mu\text{m}$  por 2,5 a 5  $\mu\text{m}$  e tem a forma espiral que em condições desfavoráveis ou em incubação prolongada em meios de cultura pode transformar-se em forma cocoide (Kusters et al., 2006; Solnick et al., 2006). Estruturalmente, a bactéria tem ainda 5 a 7 flagelos, que facilitam a deslocação da bactéria em líquidos viscosos como a camada de muco que está adjacente às células epiteliais gástricas (Kusters et al., 2006; Mobley et al., 2001; Solnick et al., 2006).

*Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa microaerofílica que necessita de um ambiente com 2 a 5 % de oxigénio molecular, com 5 a 10 % de dióxido de carbono, ambiente húmido, a uma temperatura de 32-37°C para que atinja um crescimento ótimo (Kusters et al., 2006; Solnick et al., 2006).

O hospedeiro primário desta bactéria é o ser humano e alguns primatas, tendo como alvo um tecido específico, as células epiteliais gástricas, o que requer uma grande capacidade de adaptação, pois este é um ambiente muito ácido (Kusters et al., 2006; Solnick et al., 2006). Como consequência, à semelhança do que ocorre com outras bactérias entéricas, a bactéria *H. pylori* carece de algumas vias biossintéticas, não podendo produzir alguns aminoácidos como a leucina, por exemplo (Kusters et al., 2006).

A parede da célula desta bactéria é semelhante à das outras bactérias Gram-negativas, a maior diferença está no facto da membrana externa possuir glicosídeos de colesterol na sua constituição, os quais são mais raros em bactérias (Kusters et al., 2006).

### Capítulo 3- Fatores de Virulência de *Helicobacter pylori*

As consequências da infecção não são apenas condicionadas pela predisposição genética do hospedeiro, mas também pelas características de virulência da bactéria *H. pylori*, uma vez que a presença ou não de genes que codificam os fatores de virulência influenciam o sucesso do processo infeccioso (Boonyanugomol et al., 2012; Cadamuro et al., 2014). Os principais fatores de virulência responsáveis pela patogenicidade de *H. pylori* incluem a citotoxina Cag A (do inglês “cytotoxin- associated gene A antigen) e a citotoxina Vac A (do inglês “vacuolating cytotoxin”) (VacA) (Cadamuro et al., 2014). São ainda reportados outros fatores tais como: “induced by contact with epithelium” (IceA), o “blood group antigen-binding adhesion” (BabA), o “sialic acid-binding adhesion (SabA), o “duodenal ulcer-promoting gene” (DupA) e o “outer inflammatory protein” (OipA) (Cadamuro et al., 2014).

O gene que codifica a citotoxina Cag A, encontra-se na extremidade de uma zona do DNA da bactéria denominada por ilha de patogenicidade Cag A (cagPAI) (Boonyanugomol et al., 2012; Suzuki et al., 2012). A presença deste fator induz a expressão da interleucina IL-8, mesmo que na sequência do gene *cagA* se encontrem algumas mutações (Olbermann et al., 2010) Nem todas as estirpes possuem este gene pelo que a sua presença (*cagA* – positivo) está relacionada com uma maior patogenicidade (Boonyanugomol et al., 2012; Suzuki et al., 2012). Na ilha cagPAI estão incluídos genes que permitem que a molécula imunogénica resultante do gene *cagA*, assim como peptoglicanos e outras partículas, consigam penetrar as células epiteliais do hospedeiro (Cadamuro et al., 2014; Suzuki et al., 2012). Já no interior da célula a molécula de CagA é fosforilada pela tirosina cinase, em seguida interage com as proteínas celulares e desencadeia uma cascata de reações que vão acabar por chegar ao núcleo provocando alterações no citoesqueleto da célula, nas junções célula-célula e na estimulação da proliferação celular (Cadamuro et al., 2014). Deste modo, o fator CagA aumenta a probabilidade da ocorrência de cancro gástrico (Cadamuro et al., 2014).

Ao contrário do gene *cagA*, o gene *vacA* encontra-se no genoma de todas as bactérias *H. pylori*, contudo, devido há existência de três zonas de alta variabilidade genética é possível que a molécula proveniente deste gene tenha diversos graus de toxicidade (Cadamuro et al., 2014). Há três zonas de maior variabilidade neste gene, a primeira encontra-se na extremidade 5', na qual podem existir alelos do tipo s1a, s1b, s1c e s2, a segunda encontra-se a meio do gene, onde podem existir o alelo m1 ou o m2, a

terceira região encontra-se no meio das duas regiões anteriormente referidas, onde é possível existir alelos do tipo i1 ou i2 (Cadamuro et al., 2014). As bactérias que apresentem os alelos s1 e m1 são as mais citotóxicas em comparação com as bactérias com outros alelos, sendo considerado que as bactérias que apresentam os alelos s2 e m2 não apresentam toxicidade (Suzuki et al., 2012). A expressão do gene *vacA* pode induzir a formação de vacúolos nas células eucariotas, induzir a apoptose nas células epiteliais e ainda interferir com a resposta imune adaptativa (Cadamuro et al., 2014).

Relativamente ao gene *iceA*, este pode apresentar dois tipos de alelos o *iceA1* e o *iceA2*, sendo que o primeiro está associado à formação de úlceras pépticas e inflamação gástrica (Boonyanugomol et al., 2012; Cadamuro et al., 2014).

As adesinas resultantes dos genes *sabA* e *babA* são responsáveis pela adesão às células epiteliais e, como tal, facilitam a libertação das substâncias produzidas pelos genes *cagA* e *vacA* para o interior das células (Cadamuro et al., 2014).

O papel do gene *dupA* ainda não é claro, contudo há alguns autores que associam a existência deste gene a uma maior incidência de úlcera duodenal (Pereira et al., 2014).

Por fim, o gene *oipA*, que se encontra perto da ilha *cagPAI*, tem a capacidade de induzir a produção de interleucina-8 (IL-8) nas células epiteliais, o que pode promover a ocorrência de gastrites e úlceras duodenais (Cadamuro et al., 2014).

## Capítulo 4- Estratégias de sobrevivência de *Helicobacter pylori* no ambiente gástrico

O estômago dos mamíferos, devido à sua acidez, não fornece condições para a maioria das bactérias se estabelecer e sobreviver, o que não ocorre com a bactéria *H. pylori*, esta não só sobrevive a este ambiente hostil, como também é capaz de se reproduzir (Scott et al., 2007). Esta resistência ao meio gástrico resulta de uma série de estratégias que asseguram a neutralização do pH ou a fuga da bactéria do lúmen gástrico (Salama et al., 2013; Scott et al., 2007).

A bactéria *Helicobacter pylori* apenas consegue sobreviver alguns minutos na zona acídica do lúmen gástrico, como tal, esta tende a deslocar-se para locais mais próximos da parede do estômago (Salama et al., 2013). Contudo, a existência do muco que protege estas paredes, dificulta a deslocação da bactéria, mesmo com a ajuda dos flagelos não é suficiente, sendo necessário neutralizar o pH na zona periplasmática da célula de *H. pylori* para poder se estabelecer (Salama et al., 2013). Esta neutralização ocorre com a participação das enzimas urease e arginase, do transportador de prótons/ureia e da anidrase  $\alpha$ -carbónica periplasmática (Scott et al., 2007). A arginase hidrolisa a arginina a ornitina e ureia, que servirá de substrato à urease, aumentando assim o valor do pH da zona periplasmática (Kim et al., 2012). A urease promove a neutralização do pH através da produção de amónia e de dióxido de carbono a partir de ureia, que também irá tornar o muco menos viscoso, permitindo que a bactéria *H. pylori* consiga deslocar-se (Dunne et al., 2014; Salama et al., 2013).

## Capítulo 5- A bactéria *Helicobacter pylori* e as doenças associadas

O impacto da bactéria *H. pylori* na incidência de cancro gástrico há muito que é conhecido (Pandey et al., 2014). A bactéria foi considerada em 1994, pela “International Agency for Research on Cancer”, como um agente carcinogénico do grupo I (Pandey et al., 2014). Mas, não é só com esta patologia, que esta bactéria pode estar relacionada, outros problemas tem vindo a ser descritos, tanto no sistema gastrointestinal como no cardiovascular, imunológico ou hematológico, por exemplo (Kariya et al., 2014). Noutros estudos têm ainda sido documentadas relações inversas entre a incidência de determinadas doenças e a infeção por *H. pylori* (Pacífico et al., 2010).

### 5.1- *H. pylori* e o cancro gástrico

A bactéria *H. pylori* está relacionada principalmente com adenocarcinomas localizados na zona distal do estômago, não tendo relação com adenocarcinomas na região da cárdia, uma vez que a infeção por esta bactéria está presente em aproximadamente 70% dos cancros gástricos deste tipo (Cover et al., 2013; Kim et al., 2011). Há dois subtipos de adenocarcinoma com os quais *H. pylori* está relacionada, o intestinal e o difuso (Kim et al., 2011). No primeiro caso há uma evolução muito lenta da patologia a partir de uma gastrite até ao carcinoma (Kim et al., 2011; Pacífico et al., 2010). No segundo caso o tumor é mais disperso e não há uma evolução histológica definida (Kim et al., 2011).

O adenocarcinoma é induzido por *H. pylori* através de vários mecanismos, tais como a inflamação crónica, alterações na proliferação celular e/ ou na apoptose e o stress oxidativo e nitrosativo (Cover et al., 2013; Kim et al., 2011).

A presença de *H. pylori* no estômago induz a inflamação através de vários mecanismos (Lamb et al., 2013). Como já foi referido anteriormente, a presença do gene *cagA* pode induzir a produção da IL-8, através da estimulação do receptor Nod1 (Lamb et al., 2013; Olbermann et al., 2010). Outras interleucinas, como a IL-6 e a IL-11, podem também ser produzidas em maior quantidade devido a outros fatores de virulência de *H. pylori* (Lamb et al., 2013). A expressão do gene *vacA* para além de induzir a produção de citocinas responsáveis pela inflamação, também inibe a ativação das células T,

principalmente as células Th1, Treg e Th17, fazendo assim com que infecção bacteriana progrida (Lamb et al., 2013). A bactéria *H. pylori* pode também induzir a ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e, através dos seus lipopolissacarídeos, influenciar a resposta dos leucócitos (Lamb et al., 2013). As estimulações feitas ao sistema imunológico, por parte das citocinas, resultam na infiltração de neutrófilos, eosinófilos células plasmáticas e linfócitos, que causaram danos nas células gástricas epiteliais (Kim et al., 2011). Com esta grande proliferação de células imunológicas cria-se uma grande instabilidade genética nas células da mucosa, o que pode facilitar a ocorrência de mutações e os danos celulares (Kim et al., 2011; Pilotto et al., 2014).

A infecção provocada por *H. pylori* induz a apoptose das células epiteliais do estômago e, ao mesmo tempo, estimula a proliferação celular, através de diversos mecanismos que promovem a carcinogénese (Bimczok et al., 2013). Contudo, nem todos os autores defendem esta teoria, alguns afirmam que *H. pylori* pode inibir a apoptose destas células (Kim et al., 2011). O processo da indução da apoptose está principalmente relacionado com a expressão do gene *vacA*, o que provoca uma perda no potencial da membrana mitocondrial que, por sua vez ativa a uma via intrínseca para a morte celular (Bimczok et al., 2013). A bactéria *H. pylori* é ainda responsável pela indução da secreção do fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) levando a uma menor depuração das células apoptóticas, o que resulta numa exacerbação da inflamação e à formação de adenocarcinomas (Bimczok et al., 2013). A oncogénese gástrica é ainda promovida pela ativação de diversas vias, como a via PI3K/AKT/GSK3 $\beta$ , STAT3,  $\beta$ -catenina, MAPK, NF- $\kappa$ B ou AP-1, por intermédio da expressão de determinados genes desta bactéria, como o *cagA* e o *oipA* (Ding et al., 2010).

As substâncias reativas de oxigénio e azoto produzidas pela bactéria podem também causar stresse oxidativo e nitrosativo que, por sua vez, levam a apoptose das células epiteliais gástricas, assim como danos no DNA das mesmas, como por exemplo, no gene *TP53*, um repressor tumoral (Kim et al., 2011).

Felizmente, esta doença oncológica não tem expressão em todos os indivíduos infectados por *H. pylori*, uma vez que o seu desenvolvimento é condicionado pela disposição genética do indivíduo, pela sua dieta e por outros fatores ambientais, bem como pelas características da bactéria (Abadi et al., 2011). Como já foi citado, a presença do gene *cagA* influencia positivamente o desenvolvimento do cancro gástrico, assim como a presença do gene *homb*, por exemplo (Abadi et al., 2011).

Contudo, o adenocarcinoma não é o único tipo de doença oncológica, localizada no estômago, que se relaciona com *H. pylori* (Kim et al., 2011). O linfoma de zona marginal extranodal do tipo MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) é um linfoma do tipo não-Hodgkin que deriva da zona marginal dos nódulos linfóides (Kim et al., 2011; Nakamura et al., 2013). Em 90 % dos doentes com linfoma MALT há a presença de infeção por *H. pylori*, contudo este é um tipo de cancro muito raro e, ainda não são conhecidos os cofatores que predis põem a ocorrência desta doença (Kim et al., 2011; Nakamura et al., 2013).

A infeção por *H. pylori* leva à formação de células B e T associadas aos seus antígenos e, pensa-se que, devido aos estímulos feitos por estas células T que levam a formação de células B neoplásicas (Nakamura et al., 2013; Park et al., 2014). Este facto juntamente com a alta prevalência de *H. pylori* nesta patologia e a elevada taxa de remissão da doença, após a erradicação da bactéria, fazem com que este agente esteja fortemente ligado ao linfoma MALT (Pereira et al., 2014).

## **5.2- Úlcera péptica**

A úlcera gástrica é um tipo de úlcera péptica, ou seja, é uma lesão nas paredes do estômago que, devido a uma deficiente cicatrização da ferida, é considerada uma doença crónica (Graham, 2014). A bactéria *H. pylori* pode induzir tanto a formação de úlceras gástricas como de úlceras duodenais (Graham, 2014). Normalmente esta bactéria não provoca danos no duodeno, contudo, em situações em que há uma grande secreção de ácido e uma diminuição da produção de bicarbonato nesta zona, a bactéria pode infetar esta região (Graham, 2014). A utilização excessiva de anti-inflamatórios não-esteróides (AINS) e a infeção crónica por *H. pylori*, que por sua vez é responsável por uma úlcera gástrica, são as principais causas para a ocorrência destas lesões (Graham, 2014; Pilotto et al., 2014).

## **5.3- Outras doenças do sistema digestivo**

A *H. pylori* é também responsável por outras doenças do sistema digestivo, como a gastrite (Pilotto et al., 2014). Esta patologia é caracterizada pela presença de inflamação no estômago associada a danos na mucosa (Watari et al., 2014). Esta doença, e

consequentemente esta bactéria podem levar também uma alteração na motilidade e nas secreções gastrointestinais, bem como na produção de determinadas hormonas, dependendo da sua localização (Budzyński et al., 2014). Uma destas hormonas é a grelina que é responsável pelos mecanismos que controlam o apetite (Pilotto et al., 2014). Já foi reportado que ocorre uma baixa concentração desta hormona em indivíduos infetados por *H. pylori* (Nweneka et al., 2011). Contudo, a relação entre estas duas entidades não está ainda bem definida, uma vez que a erradicação da bactéria não provoca um aumento da concentração da grelina no indivíduo (Nweneka et al., 2011). Do mesmo modo, a possibilidade desta bactéria condicionar o crescimento em crianças não está ainda bem esclarecida, uma vez que esta pode interferir, como já foi referido, com o apetite, a absorção de micronutrientes e o metabolismo, assim como com a dispepsia (Pacífico et al., 2014). A incidência desta doença, segundo alguns estudos, está também relacionada com *H. pylori* (Pacífico et al., 2010).

Algumas patologias orais como a doença periodontal e a halitoses estão associadas à infeção por *H. pylori*, sendo que esta pode estar presente na cavidade oral, em reservatórios que podem ser úteis para a sua reinfeção (Adler et al., 2014).

Relativamente às doenças esofágicas das quais foram feitos estudos de associação com a *H. pylori*, observa-se que no Síndrome de Barret e na esofagite erosiva há uma associação inversa, principalmente quando a bactéria possui o gene *cagA* (Rubenstein et al., 2014). A doença do refluxo gastroesofágico também está relacionada com a infeção por *H. pylori* do mesmo modo que as outras doenças esofágicas mencionadas (Pilotto et al., 2014). Esta relação é justificada pela diminuição da produção de secreções gástricas ácidas aquando de uma infeção por esta bactéria (Pilotto et al., 2014). Assim, a bactéria *H. pylori* foi considerada um agente protetor contra esta doença (Polat et al., 2012). Contudo, esta interação, entre a doença e a bactéria não está completamente esclarecida e são necessários mais estudos para a sua validação ser comprovada (Polat et al., 2012).

A hidatidose é uma doença provocada por *Echinococcus granulosus*, na qual há a formação de quistos no fígado (Alsaimary et al., 2012). Segundo alguns estudos, esta doença possui uma associação positiva com *H. pylori* (Alsaimary et al., 2012). A esteatose hepática é outra das doenças hepáticas que está relacionada com a infeção por *H. pylori* (Li et al., 2013). Esta bactéria, como já foi referido, induz a inflamação através de várias vias, uma delas, a que depende do TNF- $\alpha$ , favorece a esteatose e tem funções pró-inflamatórias na patogénese desta doença (Li et al., 2013). Por outro lado o TNF- $\alpha$  também promove uma diminuição dos sinais nos recetores insulino-dependentes (Li et al.,

2013). Deste modo, uma das teorias que apoia a relação desta bactéria com esta doença caracteriza-se por considerar que a *H. pylori* é um factor de risco para a resistência à insulina, uma vez que esta anomalia também contribui para a evolução da esteatose hepática (Li et al., 2013). Contudo, são necessários mais estudos para confirmar esta relação à semelhança de outras doenças às quais tem sido apontada associações com *H. pylori* (Li et al., 2013). Devido a esta suposta resistência à insulina induzida por *H. pylori*, esta bactéria tem sido apontada como uma possível associação com a *Diabetes mellitus* do tipo 2 (Jeon et al., 2012; Wong et al., 2014). Segundo alguns estudos, a prevalência desta doença é mais elevada em indivíduos infetados pela bactéria do que em indivíduos não infetados (Jeon et al., 2012). Deste modo, a erradicação de *H. pylori* em doentes diabéticos pode ajudar a controlar os seus níveis de glicemia (Wong et al., 2014).

A infeção por *H. pylori* Cag A- positiva normalmente é associada à hipocloridria e a uma redução das secreções ácidas no estômago, enquanto que, as infeções por bactérias Cag-A – negativa é associada a hipercloridria e a um aumento das secreções ácidas (Risch et al., 2014). Este excesso de secreções por vezes podem infiltrar-se no ducto pancreático, e causar danos nestas células epiteliais e comprometer a função das mesmas (Risch et al., 2014). Por esta razão, a infeção por *H. pylori* Cag-A – negativa aumenta o risco de cancro pancreático (Risch et al., 2014).

A doença inflamatória intestinal, na qual inclui a doença de Crohn e a colite ulcerativa, podem provocar graves danos no intestino e até mesmo a sua falência (Papamichael et al., 2014). A bactéria *H. pylori* parece demonstrar um efeito protetor contra estas doenças, sendo que esta relação não está ainda completamente estudada (Papamichael et al., 2014; Zhang et al., 2011). O possível mecanismo de proteção poderá estar relacionado com as citocinas produzidas durante a indução da inflamação por *H. pylori*, uma vez que estas aparentam ter um efeito regulador na resposta imune, visto que estas doenças intestinais resultam da resposta imunológica anormal contra a microbiota intestinal (Papamichael et al., 2014). Do mesmo modo, a *H. pylori* também aparenta ter uma associação inversa com outra doença intestinal, a doença celíaca (Lebwohl et al., 2013). Esta doença também é uma doença autoimune e, do mesmo modo, os mecanismos inflamatórios induzidos por *H. pylori* são, possivelmente, os responsáveis por esta relação (Lebwohl et al., 2013). Por fim, *H. pylori* pode aumentar o risco de neoplasia colorretal, devido à atrofia e inflamação induzidas pela infeção por esta bactéria (Inoue et al., 2014).

## 5.4- Doenças do sistema respiratório

Alguns estudos têm comprovado a existência de *H. pylori* na mucosa do trato respiratório, assim como, uma forte possibilidade de esta bactéria poder provocar danos nestas estruturas (Deng et al., 2013). Deste modo, foi encontrada uma associação entre esta bactéria e o cancro do pulmão, no entanto é necessário mais estudos para confirmar esta associação (Deng et al., 2013). A bactéria *H. pylori* aparenta ter também alguma associação positiva com o carcinoma das células escamosas da laringe, especialmente quando esta bactéria é Cag-A – positiva (Burduk, 2013). Esta bactéria pode ainda ter alguma influência negativa noutras doenças da laringe, como a laringite crónica (Kariya et al., 2014). No entanto, não se sabe ao certo a veracidade desta relação (Kariya et al., 2014). Os adenoides são considerados, segundo alguns estudos, como um reservatório extra-gástrico de *H. pylori*, e por esta razão, esta bactéria pode desempenhar uma alguma função na patogénese da hiperplasia dos adenoides (Kariya et al., 2014). Poderá haver ainda uma relação entre *H. pylori* e a doença pulmonar obstrutiva crónica, possivelmente devido à ampliação da inflamação promovida pela bactéria (Siva et al., 2013).

Ao contrário das doenças acima referidas, a asma apresenta uma relação inversa com *H. pylori* (Wong et al., 2014). Esta relação é explicada pelo aumento de células T reguladoras, promovido pela infeção por *H. pylori*, que pode desempenhar um papel protetor contra doenças alérgicas (Pacífico et al., 2014). Esta relação foi estudada em adultos e crianças, sendo mais evidente em crianças (Wong et al., 2014).

## 5.5- Doenças do sistema nervoso central

Estão descritas associações entre *H. pylori* e várias doenças relacionadas com o sistema nervoso central, como a doença de Alzheimer, de Parkinson ou a enxaqueca (Shiota, 2011; Wong et al., 2014). No primeiro caso, o mecanismo pela qual a bactéria *H. pylori* induz a doença de Alzheimer pode ser explicado pela influência da bactéria nos processos apoptóticos das células neurais (Wong et al., 2014). Relativamente à doença de Parkinson, o mecanismo sugerido tem em conta danos mitocondriais e no sistema imunitário provocados por *H. pylori* (Wong et al., 2014). São necessários mais estudos para confirmar estas associações (Wong et al., 2014).

Outro problema neurológico que pode estar envolvido com *H. pylori* é o acidente vascular cerebral isquémico (Wong et al., 2014). Há uma associação positiva entre a

bactéria e esta doença, contudo o modo como *H. pylori* atua na patogénese da doença não está ainda esclarecido (Wong et al., 2014).

### **5.6- Doenças do sistema cardiovascular**

Alguns estudos relacionam a bactéria *H. pylori* com o risco cardiovascular, uma vez que esta bactéria pode estar associada à *Diabetes mellitus*, altos níveis de fibrinogénio e de colesterol total (Longo-Mbenza et al., 2012). O facto de *H. pylori* induzir a inflamação por diversos mecanismos, assim como a agregação das plaquetas, causar danos nas paredes das artérias e arteriosclerose (Eskandarian et al., 2012). Pelos mesmos motivos, *H. pylori* pode também ter uma associação positiva com a doença arterial coronária (Vafaeimanesh et al., 2014; Wong et al., 2014).

### **5.7- Doenças do sistema tegumentar**

Há várias doenças dermatológicas às quais foram propostas relações com *H. pylori* (Smyk et al., 2014). Uma destas doenças é a alopecia areata, que segundo alguns estudos calcula-se que tenha uma associação direta com a infeção por *H. pylori* (Smyk et al., 2014). A psoríase também é uma doença que se julga estar ligada de forma direta a *H. pylori*, principalmente às bactérias Cag-A- positivas (Smyk et al., 2014). Verifica-se que quando a bactéria é erradicada, os resultados do tratamento para a psoríase são mais rápidos (Smyk et al., 2014). Contudo, são necessários mais estudos para uma melhor compreensão desta interação (Magen et al., 2014).

A rosácea é mais uma das doenças que podem ter uma associação positiva com *H. pylori* (Wong et al., 2014). Há vários mecanismos proposto para a influência da bactéria na doença, entre os quais a produção de citocinas e de espécies reativas de oxigénio (Kutlubay et al., 2014; Wong et al., 2014). Após o tratamento da bactéria, há uma considerável melhoria dos sintomas desta doença, facto que vem fortalecer a ligação entre *H. pylori* e a rosácea (Kutlubay et al., 2014; Wong et al., 2014).

Muitos estudos têm sido feitos para avaliar se há uma relação direta entre a infeção por *H. pylori* e a urticária, sendo os seus resultados conflituosos (Kutlubay et al., 2014; Magen et al., 2014). Contudo, há estudos que indicam uma melhoria da patologia após a erradicação da bactéria (Mahmoud et al., 2011). Os mecanismos propostos para o

desencadeamento da doença, através de *H. pylori*, centram-se principalmente na indução da resposta imune e no aumento da exposição a alérgenos alimentares devido às lesões gástricas (Bruscky et al., 2013; Kutlubay et al., 2014). Devido a todas estas dúvidas, torna-se claro que são necessários muitos mais estudos para avaliar esta relação (Bruscky et al., 2013; Kutlubay et al., 2014).

### **5.8- Doenças do sistema imunitário e do sistema hematológico**

Como já foi referido, a infeção por *H. pylori* induz uma resposta imune, tanto no sistema inato como no adaptativo, por esta razão entre outras, é de supor que a bactéria possa ter manifestações extra-gástricas, nomeadamente no sistema imunitário (Harris et al., 2013; Pacifico et al., 2010).

A artrite reumatoide, uma doença inflamatória autoimune, aparenta ter uma fraca associação com *H. pylori*, uma vez que alguns estudos sugerem uma melhoria dos sintomas após a erradicação da bactéria (Hasni et al., 2011; Smyk et al., 2014). Porém, são necessários mais estudos para esclarecer esta relação (Hasni et al., 2011).

A esclerose sistémica é outra das doenças autoimunes que tem uma relação com a infeção pela *H. pylori*, principalmente com as estirpes Cag-A- positivas (Hasni et al., 2011). Relativamente à fibromialgia, também se verifica uma associação positiva com *H. pylori* (Hasni et al., 2011). Todavia, são necessários mais estudos para a comprovar (Wong et al., 2014). A púrpura de Henoch Schonlein é também uma doença na qual parece haver alguma relação com *H. pylori*, uma vez que após a erradicação da bactéria, por vezes, ocorre uma melhoria nos sintomas (Campuzano-Maya, 2014; Klutublay et al., 2014). A síndrome de Sjögren é uma doença autoimune que provoca a infiltração de células linfoides nas glândulas exócrinas provocando a sua destruição (Smyk et al., 2011). Também esta doença aparenta estar associada a *H. pylori*, devido principalmente à presença desta bactéria na cavidade oral e à relação desta doença com o linfoma de MALT (Hasni et al., 2011; Smyk et al., 2011).

Relativamente ao lúpus eritematoso, há um aparente efeito protetor da bactéria *H. pylori* para com esta doença (Hasni et al., 2011; Smyk et al., 2011). Mas, mais uma vez, os estudos feitos com o objetivo de relacionar a bactéria com a doença são inconclusivos (Smyk et al., 2011).

A imunotrombocitopenia púrpura é caracterizada por uma destruição das plaquetas mediada pelo sistema imunitário (Altemimi et al., 2010). Segundo alguns estudos, *H. pylori* desempenha um papel na indução desta doença, principalmente nas bactérias Cag-A – positivas (Altemimi et al., 2010; Hasni et al., 2011). O mecanismo pelo qual a bactéria induz a doença não está ainda completamente esclarecido mas, pensa-se, que a bactéria possa estar envolvida na apoptose e na agregação das plaquetas, bem como numa exacerbação do sistema imunitário (Altemimi et al., 2010; Campuzano-Maya, 2014). Vários estudos têm demonstrado que, após a erradicação da *H. pylori*, há uma melhoria nos níveis de plaquetas (Hasni et al., 2011; Kuwana, 2014).

De acordo com alguns estudos, a infeção por *H. pylori* pode também causar anemia ferropénica (Monzón et al., 2013). Esta teoria é justificada pelo aumento de absorção de ferro após a erradicação da bactéria (Monzón et al., 2013). Por esta razão, o mecanismo que é sugerido para a indução desta doença pela bactéria está relacionado com a absorção do ferro, uma vez que a bactéria provoca alterações nas secreções gástricas que condicionam a sua absorção (Pacífico et al., 2010). Há ainda outros três mecanismos propostos, um dos quais defende que a bactéria compete pelo ferro com o hospedeiro e no outro o ferro é captado pela lactoferrina presente na célula da mucosa gástrica infectada por *H. pylori* (Pacífico et al., 2010; Pacífico et al., 2014). Por fim, o terceiro, põe a hipótese da existência de hemorragias internas ocultas (Pilotto et al., 2014). Por estes motivos, diversos estudos e orientações médicas sugerem a erradicação imediata da bactéria em caso de anemia ferropénica (Cardaropoli et al., 2014; Wong et al., 2014). A bactéria *H. pylori* pode ainda interferir na absorção da cianocobalamina (vitamina B 12) (Pilotto et al., 2014).

Há ainda outras doenças que demonstram uma correlação positiva com a bactéria *H. pylori*, como por exemplo, a doença de Grave, a tireoidite de Hashimoto, a doença de Behçet ou a esclerodermia (Aghili et al., 2013; Bassi et al., 2012; Lankarani et al., 2014; Magen et al., 2014). Em todas estas doenças são necessários mais estudos de forma a consolidar esta relação com *H. pylori* (Aghili et al., 2013; Bassi et al., 2012; Lankarani et al., 2014; Magen et al., 2014).

## Capítulo 6- Epidemiologia e transmissão de *Helicobacter pylori*

Estima-se que metade da população mundial esteja infetada pela bactéria *H. pylori* (Zhang et al., 2014). Contudo, apenas 20% dos infetados desenvolve alguma patologia diretamente relacionada com *H. pylori* (Zhang et al., 2014). A prevalência desta bactéria difere muito consoante a área em estudo (Goh et al., 2011). Se uma determinada área tiver melhores condições sanitárias e melhores práticas de higiene é provável que tenha um valor de prevalência da bactéria muito menor e, se estas condições forem aprimoradas, a prevalência da bactéria tende a diminuir (Peleteiro et al., 2014).

A forma como *H. pylori* é transmitida ainda não está bem esclarecida, contudo sabe-se que a aquisição da infeção ocorre principalmente na infância (Saivoshi et al., 2013; Talaei et al., 2015). A transmissão desta bactéria pode ocorrer de pessoa para pessoa, através do meio ambiente ou por transmissão zoonótica (Talaei et al., 2015). O último mencionado é o meio de transmissão apontado mais recentemente e, são apontados como vetores, por exemplo, vacas e alguns animais domésticos (Talaei et al., 2015). Deste modo, também através da alimentação é possível adquirir a bactéria como é sugerido por alguns estudos (Talaei et al., 2015). Assim, o leite e os vegetais são sugeridos como potenciais meios de transmissão (Atapoor et al., 2014; Talaei et al., 2015). A existência de *H. pylori* nos vegetais é justificada devido ao facto da água também ser considerado um veículo para a transmissão da bactéria (Atapoor et al., 2014; Aziz et al., 2015). Este último dado é confirmado por estudos epidemiológicos que demonstram que a bactéria tem maior prevalência em países em desenvolvimento e que apresentam problemas na distribuição de água (Aziz et al., 2015). Relativamente à transmissão de pessoa para pessoa, as principais vias são a oral-fecal, oral-oral e gástrica-oral, sendo que a primeira é a mais estudada (Howden et al., 2014). A segunda via é explicada pela existência de *H. pylori* na placa dentária da boca e a última via é justificada pela regurgitação, que pode transportar bactérias para a cavidade oral e conseqüentemente infetar outras pessoas (Howden et al., 2014).

Os principais riscos para a transmissão desta bactéria são as más condições sanitárias, a alta densidade populacional, falta de higiene, ingestão de comida crua e a ingestão de água não potável (Howden et al., 2014; Valliani et al., 2013).

## Capítulo 7- Métodos de diagnóstico da infeção por *Helicobacter pylori*

A infeção por *H. pylori* é diagnosticada por dois tipos de testes, os invasivos e os não invasivos (Chehter et al., 2013). Nos métodos de diagnóstico invasivos há a obtenção de uma amostra da mucosa gástrica, a qual é submetida a testes como o histológico, cultura, métodos moleculares e reação em cadeia de polimerase (PCR) ou o teste rápido da urease (Chehter et al., 2013; Lopes et al., 2014). Os testes não invasivos não necessitam de nenhum fragmento da mucosa gástrica (Chester et al., 2013; Garza-González et al., 2014). Dentro deste tipo de exames existem vários, nomeadamente: o teste serológico, o teste respiratório da urease com  $^{13}\text{C}$  e o teste do antigénio fecal (Chester et al., 2013).

Para a realização de um exame histológico, e dos demais exames invasivos, é necessária a realização de biopsias, nomeadamente à zona do corpo e do antro do estômago (Garza-González et al., 2014; Lopes et al., 2014). Com este exame é possível avaliar o estado da mucosa, ou seja se o tecido apresenta bactérias e inflamação nos tecidos (Garza-González et al., 2014; Patel et al., 2014). Contudo, a análise destas amostras por vezes resulta em falsos negativos, devido a vários fatores, como a toma de inibidores da bomba de prótons, ou pela inexperiência do examinador (Garza-González et al., 2014; Lopes et al., 2014). Este último problema é o maior responsável, juntamente com a densidade da população bacteriana, pela sensibilidade do teste, sendo que esta pode ir de 53% a 90% (Garza-González et al., 2014).

O exame por cultura consiste em cultivar a bactéria que foi previamente colhida no decorrer da biopsia gástrica (Garza-González et al., 2014). Este teste também pode ser feito com amostras obtidas do suco gástrico, contudo, a sensibilidade do teste é muito mais reduzida (Garza-González et al., 2014). Uma vez que a sensibilidade deste teste, quando utilizado numa amostra de uma biopsia, pode atingir os 90% e a sua especificidade de 100%, se o teste decorrer em condições ótimas (Garza-González et al., 2014). Esta técnica tem então como principais problemas as contaminações, os elementos do meio de cultura e as condições de incubação (Allahverdiyev et al., 2015). Factores como a ingestão de álcool, uso de bloqueadores dos recetores  $\text{H}_2$  ou a gastrite crónica podem afetar o teste (Lopes et al., 2014). Esta técnica tem a vantagem de servir não só como diagnóstico, mas também para analisar a resistência a antibióticos (Patel et al., 2014).

Os métodos moleculares incluindo a reação de PCR permite diagnosticar a infeção por *H. pylori* através do reconhecimento de determinadas cadeias de DNA que só se encontram no código genético desta bactéria (Garza-González et al., 2014; Lopes et al., 2014). Este teste tem a vantagem de poder ser utilizado para a deteção de mutações que levem a resistências a antibióticos (Lopes et al., 2014). Contudo, este teste pode produzir falsos positivos, principalmente após tratamento, uma vez que também deteta o DNA de células mortas (Garza-González et al., 2014).

O teste rápido da urease é feito após uma endoscopia e usufrui do facto de *H. pylori* degradar a ureia através da enzima urease como foi referido anteriormente (Garza-González et al., 2014). O método consiste em colocar a amostra recolhida num meio com ureia e indicador de pH (Garza-González et al., 2014). Se a bactéria estiver presente irá degradar a ureia e o pH irá aumentar, o que será revelado pelo indicador, caso isto não ocorra é porque a bactéria não está presente (Garza-González et al., 2014). Este teste pode demorar de alguns minutos a 24 horas, dependendo da quantidade de bactérias presentes (Garza-González et al., 2014). Este método é barato, rápido e muito específico (Garza-González et al., 2014). Contudo, podem ocorrer falsos negativos devido a toma de substâncias com capacidade de reduzir a atividade da urease, como o bismuto ou um inibidor da bomba de prótons (Garza-González et al., 2014; Patel et al., 2014). A sensibilidade deste método tende também a diminuir à medida que aumenta o tempo de incubação, o que pode levar à obtenção de falsos positivos (Garza-González et al., 2014). Este tipo de erros pode também acontecer quando o meio está contaminado por outras bactérias detentoras da enzima urease (Allahverdiyev et al., 2015).

Através dos testes serológicos é possível identificar se um indivíduo possui anticorpos contra *H. pylori* (Garza-González et al., 2014). Normalmente o resultado deste teste deve ser confirmado por um teste invasivo, uma vez que por vezes há falhas na distinção entre o pós- e durante infeção, já que a quantidade de anticorpos difere muito de pessoa para pessoa (Lopes et al., 2015). Assim, um teste positivo pode não ser sinónimo de infeção por *H. pylori* (Testerman et al., 2014). Quando o exame se realiza de modo a confirmar a erradicação da bactéria, este deve ser feito após um determinado tempo de maneira a que já haja uma diminuição na quantidade de anticorpos (Garza-González et al., 2014). Este exame é muito utilizado para confirmar falsos negativos, uma vez que a produção de anticorpos não é afetada pelo uso de inibidores da bomba de prótons ou por antibióticos (Garza-González et al., 2014; Testerman et al., 2014).

Contudo, é um método caro e que requer um grande poder de interpretação por parte do analista (Patel et al., 2014).

O teste respiratório da urease  $^{13}\text{C}$  baseia-se também na atividade da enzima urease (Garza-González et al., 2014). Este método consiste na ingestão de ureia marcada com o isótopo  $^{13}\text{C}$ , a qual será transformada em amónia e dióxido de carbono, se a urease e consequentemente a bactéria *H. pylori* estiverem presentes no estômago (Garza-González et al., 2014; Testerman et al., 2014). Após esta reação, o dióxido de carbono marcado com o isótopo entra na circulação sanguínea e, posteriormente, é expelido do organismo através da respiração, sendo depois analisada a quantidade expirada (Garza-González et al., 2014). Este método é seguro para criança e mulheres a amamentar e, é também muito seletivo e sensível (Garza-González et al., 2014; Lopes et al., 2014). Contudo, é um teste que requer equipamento muito específico e não é aconselhado após a utilização de medicamentos que possam inibir a atividade da urease, de modo a evitar falsos negativos (Patel et al., 2014; Testerman et al., 2014). Há também a possibilidade de surgirem falsos positivos neste teste se houverem outras bactérias que possuam a enzima urease (Patel et al., 2014).

O teste do antigénio fecal, como o próprio nome indica, deteta o antigénio de *H. pylori* nas fezes (Garza-González et al., 2014). Pode ser indicado tanto para averiguar a existência de infeção como a sua eliminação (Garza-González et al., 2014). As principais vantagens deste método é que a recolha da amostra para análise pode ser feita em casa e é muito útil no diagnóstico em crianças (Lopes et al., 2014). Os resultados do teste podem ser influenciados por desordens no trato gastrointestinal ou pela toma de inibidores da bomba de prótons (Garza-González et al., 2014).

Devido às diferentes características de cada teste como a reprodutibilidade e custo por exemplo, não está ainda atribuído um método padrão para o diagnóstico de *H. pylori* (Patel et al., 2014).

## Capítulo 8- Tratamento da infeção por *Helicobacter pylori*

Contrariamente ao que ocorre na eliminação de outras bactérias, com *H. pylori* o processo de erradicação nem sempre é bem sucedido (Abadi, 2014). Assim, há vários regimes terapêuticos propostos para o tratamento desta bactéria, que diferem nos fármacos utilizados, na dose e na duração (Abadi, 2014). Deste modo, não há uma terapêutica universal para a erradicação desta bactéria, e como tal, surgem várias orientações médicas para o tratamento desta infeção (Abadi, 2014; Malfertheiner et al., 2012).

### 8.1- IV Consenso de Maastricht

No decorrer do IV consenso de Maastricht foi delineada uma orientação médica para a erradicação de *H. pylori* (Malfertheiner et al., 2012). Esta foi elaborada pelo European Helicobacter Study Group, no qual estão incluídos quarenta e quatro especialistas no tratamento desta bactéria (Malfertheiner et al., 2012). Anteriormente, era sugerido por este grupo, a utilização da terapia tripla, como primeira linha de tratamento, que consiste na administração de claritromicina, amoxicilina e um inibidor da bomba de prótons (IBP) (Malfertheiner et al., 2012). Contudo, esta terapêutica revela-se cada vez menos eficaz, devido principalmente à resistência ao macrólido e a outros fatores, como a adesão à terapêutica, a elevada acidez do estômago, a carga bacteriana ou a estirpe bacteriana (Malfertheiner et al., 2012). A resistência à claritromicina aumentou bastante na última década e é muito elevada na zona ocidental, central e sul da Europa, sendo maior que 20%, enquanto que na zona norte da Europa a resistência a este antibiótico é reduzida, menos de 10% (Malfertheiner et al., 2012). A Europa é, assim, considerada, à exceção da zona norte, uma zona de suscetibilidade inconstante, pois tem uma resistência à claritromicina entre os 10 e os 50% (Malfertheiner et al., 2012).

Nas zonas em que a resistência à claritromicina é reduzida, como primeira linha de tratamento contra a infeção por *H. pylori*, a orientação médica resultante do IV Consenso de Maastricht, recomenda a administração de uma terapia tripla (claritromicina, amoxicilina/metronidazol e um IBP) ou a terapia tripla juntamente com bismuto (Malfertheiner et al., 2012). Foram propostas várias formas de aumentar a eficiência deste tratamento, como o aumento da dose do IBP, pois a sua biodisponibilidade depende muito dos polimorfismos do citocromo que o metaboliza (CYP2C19) e do gene de resistência a drogas (MDR), estando provado por alguns estudos

que o aumento da dose do IBP pode aumentar a eficácia do tratamento em 10% (Malfertheiner et al., 2012). O aumento do tempo de tratamento foi outra das sugestões, normalmente este tratamento costuma ter uma duração de sete dias mas, segundo alguns estudos, se a duração deste for de 14 dias pode ocorrer um aumento de 6% na eficácia do tratamento (Malfertheiner et al., 2012). Foram também sugeridos a introdução de adjuvantes ao tratamento como os próbióticos e lactoferrina (Malfertheiner et al., 2012). Outros factores a ter em conta antes da escolha deste tratamento são os hábitos tabágicos, a acidez do estômago e o índice de massa corporal (Malfertheiner et al., 2012). Como segunda linha de tratamento é proposta a substituição da claritromicina por levofloxacina na terapia tripla, uma vez que a falha no tratamento pode ser devida à resistência ao macrólido (Malfertheiner et al., 2012). A ineficácia da primeira linha de tratamento pode ser também devido a resistências ao metronidazol (Malfertheiner et al., 2012). Contudo, é recomendado a realização testes de suscetibilidade da bactéria à levofloxacina, uma vez que as bactérias também adquirem facilmente resistências a este fármaco (Malfertheiner et al., 2012). Se estas primeiras linhas de tratamento falharem devem ser feitos testes de suscetibilidade e, consoante os resultados, administrar os antibióticos adequados, sendo a rifabutina uma das possibilidades (Malfertheiner et al., 2012).

Em zonas em que há uma elevada resistência à claritromicina, é recomendado o teste de suscetibilidade a este macrólido, caso não seja possível, o uso da tetraciclina é o recomendado (Malfertheiner et al., 2012). Estes antibióticos devem ser administrados juntamente com um IBP, amoxicilina/metronidazol e sais de bismuto (Malfertheiner et al., 2012). Como segunda linha de tratamento, é aconselhada a toma de levofloxacina juntamente com a amoxicilina/metronidazol e o IBP (Malfertheiner et al., 2012). Relativamente à terceira linha de tratamento, as sugestões são semelhantes às dadas para locais em que a resistência a claritromicina é menor (Malfertheiner et al., 2012).

Esta orientação médica aborda o modo de tratamento para uma classe especial de doentes, os alérgicos aos derivados da penicilina (Malfertheiner et al., 2012). Neste tipo de doentes, deve ser prescrito o regime triplo, ou seja, claritromicina, metronidazol e um IBP, em zonas com baixa percentagem de resistência à claritromicina (Malfertheiner et al., 2012). Em áreas com elevada resistência, deve ser recomendado o uso da tetraciclina acompanhada de metronidazol e um IBP (Malfertheiner et al., 2012). Caso estas terapêuticas não surtam efeito, deve ser sugerido o uso de levofloxacina (Malfertheiner et al., 2012).

O aumento da resistência aos antibióticos, bem como os custos associados ao tratamento de *H. pylori* e a alta incidência desta bactéria em certos países tem despertado um grande interesse no desenvolvimento de uma vacina contra esta bactéria (Ayala et al., 2014). Vários estudos têm sido feitos, utilizando vários antigénios, como os testes da urease e presença do gene *cagA*, de modo a induzir uma imunização na mucosa (Ayala et al., 2014). Alguns estudos em animais tiveram sucesso, embora o seu mecanismo não tenha sido esclarecido (Ayala et al., 2014). São assim necessários mais estudos em animais com resultados positivos para que sejam desenvolvidos estudos em humanos, sendo que o alvo principal destas vacinas são as crianças, uma vez que é nesta faixa etária que ocorre a maior parte das infeções (Ayala et al., 2014; Selgrad et al., 2008).

## **8.2- Compostos Naturais**

O homem desde sempre procurou nas plantas, minerais e animais formas de combater as doenças e, com o aumento de resistências aos antibióticos estes recursos começaram também a ser explorados com o objetivo de combater a infeção pela bactéria *H. pylori* (Cwikla et al., 2010; Guzeldag et al., 2014). Este facto, aliado aos efeitos adversos do tratamento e ao facto da medicação necessária não estar ao alcance de toda a população mundial tem potenciado o estudo de outras alternativas à terapêutica convencional (Njume et al., 2011). Assim, tem surgido interesse no estudo das propriedades dos próbióticos, lactoferrina, própolis, extratos de algas, extratos de plantas e, em alguns casos, óleos essenciais contra a *H. pylori* (Takeuchi et al., 2014).

### **8.2.1- Probióticos**

Como foi mencionado anteriormente, o uso de probióticos pode desempenhar funções na erradicação de *H. pylori* (Malfertheiner et al., 2012). Segundo a Organização Mundial de Saúde, os agentes probióticos são considerados “organismos vivos que, quando administrados em quantidades adequadas, conferem benefícios à saúde do hospedeiro” (Ayala et al., 2014). Vários estudos afirmam que a utilização de probióticos durante o regime de terapia triplo *standard* (claritromicina, amoxicilina/metronidazol e um IBP) pode aumentar a eficácia do tratamento (Du et al., 2012; Efrati et al., 2012; Malfertheiner et al., 2012). Foi ainda comprovado que a utilização de probióticos pode suprimir a infeção provocada por *H. pylori*, impedindo o aumento de carga bacteriana, evitando assim os processos inflamatórios consequentes a esta infeção (Pacífico et al.,

2014; Vale et al., 2014). Contudo, o uso destes suplementos é ainda controverso (Wang et al., 2014). Pensa-se que os probióticos restabelecem a microbiota do trato gastrointestinal, competindo com as bactérias indutoras de infeção, pelos nutrientes (Wang et al., 2014). Os probióticos podem também inibir toxinas e, desempenhar funções imunomoduladoras (Vale et al., 2014). Há ainda a hipótese dos probióticos poderem produzir compostos que inibem o crescimento de outras bactérias, impedindo a colonização por *H. pylori* (Ayala et al., 2014; Wang et al., 2014). O mecanismo de atuação dos probióticos não está ainda inteiramente esclarecido (Wang et al., 2014). Devido a estes efeitos anti- *H. pylori*, o uso de probióticos poderá ter um efeito potencial preventivo na infeção por esta bactéria (Vitor et al., 2011).

Para além do efeito inibitório de *H. pylori*, os probióticos também reduzem os efeitos adversos advindo da terapêutica, nomeadamente os efeitos provocados pela terapia tripla, como náuseas, vômitos, diarreia e dor de cabeça (Wang et al., 2014).

Foram sugeridos vários probióticos com propriedades anti- *H. pylori* ou atenuantes dos efeitos secundários do tratamento, como as bactérias: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus brevis*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rahmnosus*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus salivarius*, *Bacillus subtilis*, *Weissella confusa*, *Saccharomyces boulardii*, *Enterococcus faecalis*, *Pediococcus pentosaseus* e bactérias do género *Bifidobacterium* (Ayala et al., 2014; Du et al., 2012; Gotteland et al., 2006; Han et al., 2015; Hsieh et al., 2012; Kim et al., 2014; Mehling et al., 2013; Wang et al., 2014; Yang et al., 2014).

As bactérias da espécie *Lactobacillus acidophilus*, como as demais bactérias do género, estão presentes no trato gastrointestinal do humano e, devido à sua resistência ao pH ácido, a sua permanência no estômago é superior a duas horas (Du et al., 2012; Gotteland et al., 2006). Alguns estudos demonstraram que a toma de suplementos contendo estes probióticos aumenta a probabilidade de erradicação da mesma e diminuem os efeitos adversos do tratamento, quando administrados com o regime terapêutico triplo, sendo que a utilização destes suplementos deve ser anterior ao início da terapia tripla (Du et al., 2012; Wang et al., 2014). O tempo de duração da administração destes probióticos deve ser de duas ou quatro semanas, sendo que a dose ótima não está ainda determinada (Du et al., 2012). Estes probióticos são ainda capazes de reduzir a inflamação provocada pela infeção por *H. pylori*, através da inativação de vários mecanismos inflamatórios como o NF- $\kappa$ B, por exemplo e, de competir pela aderência à mucosa gástrica, impedindo a colonização por *H. pylori* (Han et al., 2015; Wang et al., 2014). Contudo, este tipo de

bactérias pode induzir falsos negativos no teste respiratório da urease, à semelhança do que ocorre com os IBP (Du et al., 2012).

Há também a possibilidade da bactéria *Lactobacillus brevis* diminuir a carga bacteriana de *H. pylori* no estômago, uma vez que num estudo foi revelada uma diminuição de bactérias detetadas no teste respiratório da urease (Mehling et al., 2013).

A produção de ácido láctico pela bactéria *Lactobacillus casei* poderá ser responsável pela inibição da enzima urease da bactéria *H. pylori* (Gotteland et al., 2006). Substâncias produzidas por este género, como o peróxido de hidrogénio, podem também estar associadas à inibição desta enzima (Hsieh et al., 2012).

A bactéria *Lactobacillus johnsonii* segundo alguns estudos consegue aumentar o pH gástrico, diminuir a carga bacteriana de *H. pylori* no estômago e reduzir a inflamação induzida por esta bactéria Gram-negativa (Hsieh et al., 2012).

Por vezes, durante a infeção por *H. pylori* há um decréscimo na secreção de muco, o que pode aumentar os danos na mucosa (Pacífico et al., 2014). Probióticos como o *Lactobacillus plantarum* podem induzir a produção de muco, contrabalançando os danos provocados por *H. pylori* (Pacífico et al., 2014).

À semelhança do que acontece com outras bactérias do género *Lactobacillus*, a espécie *Lactobacillus reuteri* também apresenta vantagens no tratamento da infeção por *H. pylori* (Efrati et al., 2012). A bactéria *L. reuteri* aparenta inibir a adesão da *H. pylori* ao tecido gástrico assim como um efeito supressor na atividade da enzima urease desta bactéria (Efrati et al., 2012). Estudos demonstram ainda uma redução da carga bacteriana de *H. pylori* depois da administração de *L. reuteri* em monoterapia (Efradi et al., 2012; Mehling et al., 2013).

A espécie *Lactobacillus rhamnosus* segundo alguns estudos apresenta uma atividade semelhante à atividade de *Lactobacillus plantarum*, uma vez que também é responsável por um efeito protetor na mucosa gástrica (Pacífico et al., 2014).

A *Lactobacillus salivarius* inibe a atividade da enzima urease da bactéria *H. pylori*, através da produção de ácido láctico, assim como reduz a produção de citocinas responsáveis por processos inflamatórios (Gotteland et al., 2006; Han et al., 2015). Assim, estas bactérias são capazes de reduzir a carga bacteriana da *H. pylori*, de diminuir a inflamação, através da inibição de produção de IL-8 e de atenuar o excesso de ácido no estômago (Hsieh et al., 2012; Vitor et al., 2011).

As bactérias do género *Bifidobacterium* são muito utilizadas na prevenção de infeções bacterianas e, foi demonstrada inibição da atividade de *H. pylori in vitro* (Ayala

et al., 2014). Foi também averiguado que *in vivo*, este género de bactérias, impede a adesão de *H. pylori*, competindo com esta pela ligação à mucosa gástrica (Ayala et al., 2014).

Contrariamente aos probióticos acima referidos, a levedura *Saccharomyces boulardii* não aparenta ter um efeito inibitório da *H. pylori* mas, reduz a incidência de um dos principais efeitos adversos da terapia tripla contra a *H. pylori*, a diarreia (Yang et al., 2014).

Porém, há estudos que não revelam benefícios na utilização de probióticos, seja para combater ou para atenuar os efeitos da infeção e/ou tratamento da bactéria *H. pylori* (Navarro-Rodriguez et al., 2013). As discrepâncias nos resultados podem depender das espécies e estirpes de probióticos manuseadas no estudo, da dose, da duração do tratamento bem como da estirpe de *H. pylori* utilizada (Navarro-Rodriguez et al., 2013). Há, então, uma necessidade clara de se efetuar mais estudos sobre as propriedades dos probióticos, nomeadamente a sua eficácia e incidência de efeitos adversos (Wang et al., 2014).

### **8.2.2- Lactoferrina**

A lactoferrina é proposta, segundo as orientações médicas do IV Consenso de Maastricht, como um adjuvante à terapêutica tripla *standard* contra *H. pylori* (Malfertheiner et al., 2012). Esta substância é uma glicoproteína que se liga ao ferro, tendo assim várias funções (Takeuchi et al., 2014). A lactoferrina está presente no leite humano e bovino, nos neutrófilos, na saliva, no fluido lacrimal, na bilis, no plasma e nas secreções genitais (Mario et al., 2006; Takeuchi et al., 2014).

Estudos comprovam que a administração de lactoferrina, proveniente de leite bovino em monoterapia ou em conjunto com antibióticos promove uma maior erradicação da bactéria *H. pylori* (Takeuchi et al., 2014). Pensa-se que a lactoferrina com origem no leite bovino é capaz de se ligar à parede da bactéria, nomeadamente aos seus lipopolissacarídeos, permitindo uma melhor penetração dos antibióticos na célula, aumentando assim a sua eficiência (Takeuchi et al., 2014; Yuan et al., 2015). Esta mudança na parede celular pode dever-se a uma perda do potencial da membrana, ou a uma mudança estrutural (Mario et al., 2006). Há ainda outros mecanismos de ação da lactoferrina que explicam a inibição da bactéria *H. pylori* (Mario et al., 2006). Segundo um destes mecanismos, a lactoferrina liga-se com grande afinidade ao ferro existente, impedindo assim que *H. pylori* o utilize, inibindo o seu crescimento (Mario et al., 2006).

Outro meio de ação sugere que a lactoferrina interfere com a ligação de *H. pylori* à mucosa gástrica (Mario et al., 2006). É ainda sugerida a possibilidade da lactoferrina ter propriedades imunomoduladoras e antioxidantes (Mario et al., 2006). Recentemente, foi também demonstrada que um tipo de lactoferrina humana recombinante pode ser responsável pela inibição dos genes *cagA* e *vacA* (Yuan et al., 2015).

A ação de lactoferrina contra a *H. pylori* só foi testada *in vitro*, tendo tido um resultado positivo, são necessários mais estudos para comprovar a sua atividade contra esta bactéria (Takeuchi et al., 2014). Contudo, a utilidade desta proteína humana contra *H. pylori* é controversa, uma vez que a lactoferrina humana é considerada um transportador de ferro para a bactéria (Mario et al., 2006). No entanto, esta interação depende da saturação em ferro da proteína (Coray et al., 2012). Estudos recentes demonstraram atividade *in vitro* contra a bactéria *H. pylori* pela lactoferrina humana recombinante (Yuan et al., 2015). No estudo *in vivo*, a lactoferrina humana recombinante administrada em monoterapia não revelou nenhuma atividade contra a *H. pylori* nem diminuiu a inflamação (Yuan et al., 2015). Porém, estas atividades foram verificadas quando esta proteína foi administrada com antibióticos (Yuan et al., 2015).

No entanto, há estudos em que não é relatado nenhum benefício na administração de lactoferrina no processo de erradicação da *H. pylori* (Yuan et al., 2015).

### **8.2.3- Própolis**

O própolis é uma substância resinosa produzido pelas abelhas obtido a partir de resinas de plantas existentes próximo das colmeias e alteradas, posteriormente, pela ação de enzimas presentes na saliva das abelhas (Abdel-Latif et al., 2005). Esta substância demonstra atividade anti-inflamatória, antibacteriana, antioxidante, anticancerígena e imunomoduladora (Abdel-Latif et al., 2005; Cui et al., 2013). Uma substância presente nesta resina, o éster fenetil do ácido cafeico, aparenta inibir diversas vias inflamatórias como a NF- $\kappa$ B ou a COX-2, por exemplo (Abdel-Latif et al., 2005). Estas vias podem ser induzidas pela infecção por *H. pylori*, verificando-se portanto um efeito benéfico na administração desta resina aquando da infecção por esta bactéria (Abdel-Latif et al., 2005). Esta substância presente no própolis possivelmente inibe uma enzima essencial para a sobrevivência da bactéria *H. pylori*, a peptidase deformilase, justificando-se assim as propriedades inibitórias do própolis contra esta bactéria, detetadas em alguns estudos (Abdel-Latif et al., 2005; Vale et al., 2014). O própolis juntamente com a terapêutica tripla *standard* aparentam ter efeito sinérgico na eliminação de *H. pylori* *in vitro*

(Takeuchi et al., 2014). Contudo, testes *in vivo* não demonstram atividade do própolis contra *H. pylori* (Vale et al., 2014). Assim, o mecanismo pelo qual o própolis inibe a bactéria *H. pylori* ainda não está completamente esclarecido, sendo necessários mais estudos para clarificá-lo (Abdel-Latif et al., 2005; Cui et al., 2013).

#### **8.2.4- Extrato de algas**

Foi demonstrada que a alga *Cladosiphon okamuranus* inibe a adesão de *H. pylori* às células epiteliais *in vitro* (Takeuchi et al., 2014). Uma substância presente nesta alga, o fucoídano, é responsável por uma diminuição da prevalência de *H. pylori* bem como de um retardamento do início dos processos inflamatórios advindos desta infeção (Takeuchi et al., 2014). Testes *in vivo* confirmaram a atividade detetada *in vitro* (Takeuchi et al., 2014).

#### **8.2.5- Extratos de plantas**

A partir das plantas é possível extrair misturas complexas de muitos compostos às quais são atribuídas, por vezes, propriedades terapêuticas. (Vale et al., 2014). Contudo, muitas destas propriedades, nem sempre estão provadas cientificamente (Vale et al., 2014). Assim, os riscos e benefícios de muitas das plantas utilizadas para fins terapêuticas são ainda desconhecidos, o que torna estas plantas um alvo de estudo (Vale et al., 2014).

O uso de plantas para o tratamento da infeção por *H. pylori* surgiu antes ainda da bactéria ter sido identificada, uma vez que eram utilizadas plantas para tratar as úlceras duodenais (Vale et al., 2014). A partir destas plantas podem também ser desenvolvidos novos fármacos (Goswami et al., 2012). Estes devem ser resistentes ao pH ácido, possuir atividade antibacteriana sobre as estirpes resistentes à claritromicina e metronidazol, serem seguras e fáceis de obter e não serem suscetíveis ao desenvolvimento de resistências (Goswami et al., 2012).

Em seguida, serão referidas várias plantas e/ou extratos de plantas que foram alvo de estudos com o objetivo de averiguar as possíveis propriedades contra a infeção por *H. pylori*, bem como, os seus compostos ativos, mecanismos de ação e perspetivas de utilização.

Na Família *Anacardiaceae*, a planta *Sclerocarya birrea* que tem origem sul-africana apresenta propriedades antibacterianas e antifúngicas (Njume et al., 2011). O extrato aquoso e o extrato acetónico desta planta, segundo um estudo, inibem o crescimento de *H. pylori* (Njume et al., 2011). Contudo, é no extrato acetónico que há um

maior efeito inibitório, o que é justificado pelo facto deste extrato possuir o principal composto ativo (Njume et al., 2011). Esta planta tem na sua composição muitas substâncias que podem ser as eventuais detentoras desta propriedade anti-*H. pylori*, como os flavonoides e taninos, entre outros (Njume et al., 2011). Assim, são necessários mais estudos de modo a isolar as substâncias ativas contra *H. pylori*, proceder à sua caracterização e, posteriormente, o desenvolvimento de testes *in vivo* (Njume et al., 2011).

Das plantas da Família *Annonaceae* há um composto que está presente na planta *Mitrella kentii*, a desmosdumotina C, que é considerado, segundo um estudo, um bactericida e, mostra atividade contra *H. pylori* (Sidahmed et al., 2013).

A planta *Hancornia speciosa*, que pertence à Família *Apocynaceae*, é utilizada na medicina tradicional para tratar úlceras gástricas, doenças infecciosas e doenças do estômago, entre outras (Moraes et al., 2008). Segundo um estudo, esta planta também apresenta propriedades contra a bactéria *H. pylori* uma vez que inibe a sua aderência às células do estômago (Moraes et al., 2008). O efeito anti-ulcerativo desta planta não se traduz apenas na propriedade anteriormente mencionada, uma vez que também pode ajudar a regular as secreções gástricas (Moraes et al., 2008).

Das plantas da Família *Araliaceae*, ao ginseng ou *Panax ginseng*, que tem origem asiática, são atribuídas propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas (Bae et al., 2014; Jeong et al., 2015). Estudos *in vitro* provaram que esta planta pode inibir a adesão de *H. pylori* às células da mucosa gástrica e, o extrato desta planta é também responsável por uma redução dos danos oxidativos provocados pela infeção desta bactéria (Bae et al., 2014). Os ginsenosídeos, substâncias presentes nesta planta, podem também ser os responsáveis pela redução da inflamação resultante da infeção por *H. pylori* (Bae et al., 2014). Num estudo realizado *in vivo*, averiguou-se que o extrato de ginseng não tem efeito na erradicação de *H. pylori* (Bae et al., 2014). Contudo, noutro estudo este extrato teve efeito na inibição desta bactéria, é assim necessário determinar se este extrato, quando utilizado durante um longo período de tempo desempenha uma função bacteriostática ou bactericida (Bae et al., 2014). Mas, mesmo que este extrato não tenha poderes citotóxicos, deve ser utilizado na prevenção e tratamento desta infeção uma vez que tem propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes e, consequentemente previne a formação de tumores (Bae et al., 2014).

À planta *Decalepis hamiltonii*, pertencente à Família *Asclepiadaceae*, são atribuídas propriedades antibacterianas, anti ulcerosas, antioxidantes e anticancerígenas, entre outras (Harish et al., 2010; Srikanta et al., 2011). As atividades anti-ulcerativas

devem-se principalmente aos compostos fenólicos e aos polissacáridos pépticos, presentes na raiz desta planta (Srikanta et al., 2011). Após a realização de um estudo *in vitro*, foi descrito que, um destes ácidos fenólicos, o 2-hidroxi-4-metoxi benzaldeído é um antioxidante fraco, mas apresenta um poder inibidor do crescimento da bactéria *H. pylori* (Srikanta et al., 2011). Tem ainda funções de proteção do DNA das células gástricas, protegendo-as dos danos provocados pela oxidação promovida pela infeção por *H. pylori* (Srikanta et al., 2011). Segundo outro estudo, os polissacáridos pépticos desta planta também desempenham funções inibitórias no crescimento de *H. pylori* (Takeuchi et al., 2014).

Da Família *Asteraceae*, há quatro plantas que apresentam atividade anti-*H. pylori*, a planta *Artemisia annua*, *Artemisia capillaris*, *Artemisia douglasiana* e *Matricaria recutita* (Veja et al., 2009; Zaiti et al., 2012).

A planta *Artemisia annua* é utilizada no tratamento da malária (Goswami et al., 2012). Mas, esta não é a única propriedade terapêutica desta planta, uma vez que também tem atividades imunomodadoras e anti tumorais (Goswami et al., 2012). Estas propriedades devem-se à artemisina e aos seus derivados que, de acordo com um estudo, também podem apresentar atividades anti *H. pylori* (Goswami et al., 2012). Neste estudo foram semisintetizados análogos da artemisina sendo que alguns destes juntamente com a molécula original, apresentam capacidade de destruir esta bactéria (Goswami et al., 2012). Contudo, estas moléculas não demonstraram nenhuma inibição da enzima urease (Goswami et al., 2012). Este estudo sugere ainda que a artemisina pode ser um bom ponto de partida para a síntese de um composto contra as infeções por *H. pylori* (Goswami et al., 2012).

A espécie *Artemisia capillaris* pode também ser usada no tratamento contra *H. pylori*, uma vez que os seus polissacarídeos inibem a adesão da bactéria *H. pylori* às células epiteliais gástricas e podem inibir o processo de inflamação (Park et al., 2013). Para além da inibição da via da inflamação através da enzima COX-2, estas substâncias são também capazes de suprimir a angiogénese provocada pela infeção por *H. pylori*, e, consequentemente inibem a carcinogénese (Park et al., 2013).

Outra planta do género *Artemisia*, *A. douglasiana*, também apresenta atividade contra a infeção por *H. pylori* (Vega et al., 2009). A substância que promove este efeito é a desidroleucodina, uma lactona sesquiterpénica (Vega et al., 2009). Esta substância parece inibir os processos inflamatórios induzidos pela bactéria e, apresenta também uma atividade antioxidante (Vega et al., 2009). Contudo, são necessários mais estudos para

garantir a eficácia terapêutica e a segurança na utilização desta planta para o tratamento contra *H. pylori* (Vega et al., 2009).

A camomila ou *Matricaria recutita* também inibe o crescimento de *H. pylori*, uma vez que tem um forte poder inibidor da atividade da urease (Biglar et al., 2012). Segundo o mesmo estudo, este efeito verifica-se com a administração do extrato metanólico desta planta (Biglar et al., 2012).

*Impatiens balsamina* é uma planta da Família *Balsaminaceae* de origem asiática à qual têm sido atribuídas propriedades terapêuticas como, a atividade antimicrobiana, anti tumoral e antifúngica, entre outras (Wang et al., 2011). Segundo um estudo, os extratos acetónicos e de acetato de etilo desta planta demonstraram uma atividade bactericida contra a bactéria *H. pylori* (Wang et al., 2011). Um dos compostos ativos presentes nesta planta, o 2-metoxi-1,4-naftoquinona é capaz de erradicar várias estirpes desta bactéria, inclusive as resistentes a antibióticos (Wang et al., 2011). Pensa-se que o mecanismo de ação desta molécula tenha a ver com a formação de radicais que danificam estruturas moleculares importantes da bactéria (Wang et al., 2011).

Da Família *Brassicaceae* há duas plantas que apresentam atividade anti-*H. pylori*, a planta *Brassica oleracea* e a planta *Nasturtium officinale* (Biglar et al., 2012; Chang et al., 2015; Sarandy et al. 2015).

O sulforafano está presente, sob a forma do seu precursor, no rebento da *Brassica oleracea* ou brócolos e, segundo alguns estudos apresenta atividade contra várias estirpes de *H. pylori*, inclusive às resistentes a antibióticos (Chang et al., 2015; Takeuchi et al., 2014). Este efeito é verificado tanto *in vitro* como *in vivo* e, pensa-se que para além de erradicar esta bactéria também induz uma enzima antioxidante, a glutathione S-transferase que, conseqüentemente inibe a formação de tumores (Chang et al., 2015; Takeuchi et al., 2014). Assim, esta molécula contribui para a proteção da mucosa gástrica (Chang et al., 2015). Contudo, são necessários mais estudos para confirmar esta relação (Chang et al., 2015). Há estudos que também afirmam que o sulforafano é capaz de suprimir diversas vias inflamatórias, inibindo a TNF- $\alpha$ , a IL-6 e a síntese de prostaglandinas, entre outras (Mirmiran et al., 2014). Deste modo, sugere-se que os brócolos, quando introduzidos na dieta, podem desempenhar um papel preventivo contra os problemas resultantes da infeção pela *H. pylori* (Yanaka et al., 2009).

Segundo um estudo, a planta *Nasturtium officinale*, que tem propriedades antioxidantes e antimicrobianas, é capaz de inibir a urease (Biglar et al., 2012). Contudo,

são necessários mais estudos para confirmar esta supressão e para avaliar a possível utilização terapêutica (Biglar et al., 2012).

A planta *Chenopodium ambrosioides*, que pertence à família *Chenopodiaceae*, é utilizada na medicina chinesa juntamente com *Adina pilulifera* na erradicação de *H. pylori* (Wei et al., 2013; Ye et al., 2015). Segundo vários estudos, a administração destas duas plantas com a terapia tripla é mais eficaz na erradicação desta bactéria do que quando só é utilizada a terapia tripla (Ye et al., 2015). Num estudo *in vivo* foi comprovada que a planta *C. ambrosioides* em monoterapia também inibe o crescimento da bactéria *H. pylori*, mas com alguma limitação, possivelmente devido ao muco que cobre as células bacteriana ou à baixa dosagem utilizada (Ye et al., 2015). É necessária a realização de mais estudos para identificar o composto que causa este efeito e avaliar melhor a eficácia do mesmo (Ye et al., 2015).

À Família *Clusiaceae* pertencem as plantas *Calophyllum brasiliense*, *Garcinia kola* e *Garcinia fusea* que apresentam atividade contra a infeção por *H. pylori* (Lemos et al. 2012; Notakham et al. 2013).

A *Calophyllum brasiliense* é uma planta presente na flora da América Latina, sendo utilizada na medicina tradicional para o tratamento de inflamações, hemorroidas ou úlceras crónicas (Lemos et al., 2012). Num estudo, foi demonstrado que o uma mistura de ácidos *chromanone* e de extrato de hexano desta planta apresentam um fraco poder inibidor do crescimento de *H. pylori* (Lemos et al., 2012). Contudo, e devido às propriedades antioxidantes destes compostos, estes são responsáveis por um efeito anti ulcerativo (Lemos et al., 2012). Porém, noutra estudo é relatado um efeito inibitório do crescimento de *H. pylori* após administração do extrato hidroalcoólico de *C. brasiliense* (Souza et al., 2009). Neste ultimo, também é afirmado que a fração extraída com diclorometano produz um efeito anti ulcerativo (Souza et al., 2009).

As sementes da planta *Garcinia kola* são utilizadas no tratamento de diarreias e outras doenças gastrointestinais (Njume et al., 2011). Num estudo *in vitro* foi demonstrado que o extrato etanólico desta planta inibe o crescimento da bactéria *H. pylori* (Njume et al., 2011). Nos restantes extratos analisados não houve qualquer atividade anti-*H. pylori* (Njume et al., 2011). É sugerido que o extrato etanólico pode ter alguma importância na prevenção e tratamento desta infeção por esta bactéria (Njume et al., 2011). Outra planta deste género, *Garcinia fusca* também apresenta atividade contra *H. pylori* (Nontakham et al., 2013). Nesta planta, os responsáveis por este efeito são as xantonas e seus derivados (Nontakham et al., 2013).

Algumas plantas da Família *Combretaceae* também apresentam atividade contra *H. pylori* (Njume et al., 2011). A *Combretum molle* é uma planta sul-africana que é utilizada para o tratamento de dores de estômago, úlceras gástricas e outras desordens no abdómen (Njume et al., 2011). Num estudo realizado por Njume et al., foi demonstrada alguma atividade anti-*H. pylori* no extrato acetónico, enquanto que nos extrato aquoso e metanólico a atividade contra esta bactéria não é tão evidente (Njume et al., 2011). A atividade do extrato acetónico, possivelmente, é devida aos flavonoides (Njume et al., 2011). Contudo, a presença de flavonoides não está comprovada (Njume et al., 2011). Assim, este extrato é uma boa fonte para a descoberta de novas substâncias capazes de inibir a atividade de *H. pylori* (Njume et al., 2011). Após a devida caracterização, devem ser alvo de estudos *in vivo* para comprovar a sua eficácia (Njume et al., 2011). Outra espécie pertencente a este género, *Combretum leprosum*, apresenta propriedades anti-ulcerogénicas e gastroprotetoras (Njume et al., 2011). Este efeito deve-se a uma subida do valor de pH no estômago provocada pelo extrato etanólico desta planta (Njume et al., 2011). Tendo em conta as propriedades desta planta, devem ser feitos estudos para avaliar se esta também tem algum efeito em infeções por *H. pylori* (Njume et al., 2011).

Da Família *Dilleniaceae* as plantas *Davilla elliptica* e *Davilla nitida* também são capazes de inibir a bactéria *H. pylori* (Kushima et al., 2009).

As plantas *Davilla elliptica* e *Davilla nitida* são originárias do Brasil e, tradicionalmente são utilizadas para tratar dores abdominais, inflamações e úlceras (Kushima et al., 2009). As duas plantas produzem metabolitos secundários idênticos, dos quais se destacam os flavonoides, ácidos fenólicos e taninos, aos quais são atribuídas as suas propriedades gastro protetoras (Kushima et al., 2009). Num estudo elaborado por Kushima et al. foi identificada uma inibição *in vitro* do crescimento da bactéria *H. pylori* provocada por estas duas plantas (Kushima et al., 2009). Contudo, *D. nitida* apresentou um maior poder inibitório, o que pode ser justificado pelo facto da composição das duas ser idêntica qualitativamente, mas não quantitativamente (Kushima et al., 2009).

O fruto proveniente da planta *Vaccinium macrocarpon*, que pertence à Família *Ericaceae*, é amplamente utilizado na prevenção de infeções urinárias (Matsushima et al., 2008; Schlautman et al., 2015). Num estudo realizado na China, foi demonstrado que a ingestão do sumo deste fruto pode aumentar a erradicação da bactéria *H. pylori* (Matsushima et al., 2008). Num ensaio clínico, foi averiguado que a erradicação desta bactéria, através da ingestão deste fruto, nos humanos é menor que nos animais (Matsushima et al., 2008). Foi também comprovado que este não é suficiente para

erradicar completamente a bactéria (Matsushima et al., 2008). Contudo, estes frutos podem ajudar nos problemas causados pela infeção uma vez que os seus polifenóis têm propriedades antioxidantes (Matsushima et al., 2008). Há ainda um estudo que afirma que o sumo deste fruto pode inibir a adesão de *H. pylori* às células gástricas (Takeuchi et al., 2014).

Duas plantas da Família *Euphorbiaceae*, a planta *Bridelia micrantha* e a planta *Phyllanthus urinaria*, também apresentam propriedades anti- *H. pylori* (Lai et al., 2008; Okeleye et al., 2011).

*Bridelia micrantha* é uma planta de origem sul-africana e costuma ser utilizada no tratamento de gastrites e problemas do estômago (Okeleye et al., 2011). Num estudo realizado *in vitro*, houve a constatação do efeito inibitório que os extratos de acetato de etilo da casca desta árvore têm contra a bactéria *H. pylori* (Okeleye et al., 2011). Posteriormente, foram encontradas substâncias nesta planta que depois da devida identificação, caracterização e purificação podem ser alvo de estudos mais específicos de modo a poderem ser utilizadas no tratamento da infeção por *H. pylori* (Adefuye et al., 2013).

A planta tropical *Phyllanthus urinaria* é utilizada na medicina tradicional para o tratamento de disfunções do sistema urinário e infeções intestinais, entre outras (Lai et al., 2008). Segundo um estudo, o extrato clorofórmico e o extrato metanólico desta planta foram capazes de erradicar a bactéria *H. pylori* em estudos *in vitro* (Lai et al., 2008). Pensa-se que esta ação é provocada por um efeito sinérgico dos compostos presentes neste extrato (Lai et al., 2008). O extrato clorofórmico demonstrou ainda a capacidade de inibir a adesão da bactéria a células epiteliais e de atenuar os processos inflamatórios resultantes da infeção por *H. pylori* (Lai et al., 2008).

O alcaçuz ou *Glycyrrhiza glabra* é uma planta da Família *Fabaceae* que tem diversas utilizações, desde o tratamento da úlcera péptica até ao tratamento de bronquites (Franceschelli et al., 2011; Wittschier et al., 2009). Segundo alguns estudos, o ácido glicirrízico e os flavonoides presentes nesta planta são responsáveis pela citotoxicidade desta planta em relação à bactéria *H. pylori* (Wittschier et al., 2009). Foi proposto, no seguimento de um estudo, que os flavonoides inibem a enzima girase e a enzima dihidrofolato redutase e, é devido a este efeito que provocam a morte de *H. pylori* (Asha et al., 2013). Quanto ao extrato aquoso desta planta, este apresenta a capacidade de impedir a adesão da bactéria às células gástricas (Wittschier et al., 2009). A mesma atividade está presente nos polissacáridos provenientes nesta planta que, futuramente,

podem ser utilizados para prevenir a reinfeção por esta bactéria (Wittschier et al., 2009). Devem ser feitos mais estudos para que haja uma melhor compreensão dos mecanismos que causa a inibição de *H. pylori* através do uso de compostos provenientes de *G. glabra* (Asha et al., 2013). Há ainda outros estudos que afirmam que esta planta tem também outros efeitos, como a atividade antioxidante e anti-inflamatória, podendo interferir nestes processos quando estes são causados pela bactéria *H. pylori* (Han et al., 2015). Assim os extratos do alcaçuz podem interagir com as espécies reativas de oxigénio, a TNF- $\alpha$  ou a IL-6, por exemplo, prevenindo a ocorrência de sequelas desta infeção (Han et al., 2015).

Uma substância encontrada na planta *Geranium wilfordii*, pertencente à Família *Geraniaceae*, a corilagina, apresenta várias atividades, como sejam anti-inflamatória, antioxidante e antitumoral (Huang et al., 2015; Zhang et al., 2013). Foi demonstrado, num teste *in vitro*, que esta substância tem também atividade contra *H. pylori* (Zhang et al., 2013). Alguns dos extratos desta planta, como o extrato de acetato de etilo, por exemplo, e o composto 1,2,3,6-tetra-O-galoil- $\beta$ -D-glucose também apresentam atividade anti-*H. pylori* (Zhang et al., 2013).

Na Família *Grassulariaceae*, esta presente a planta *Ribes nigrum* que é utilizada na medicina tradicional para o tratamento de dores de estômago e inflamações na cavidade oral (Messing et al., 2014). De acordo com um estudo desenvolvido por Messing et al., uma glicoproteína desta planta, a arabinogalactana é capaz de inibir a adesão da bactéria *H. pylori* às células gástricas (Messing et al., 2014). A atividade desta molécula não consegue erradicar uma infeção mas poderá prevenir que esta ocorra (Messing et al., 2014). Segundo este estudo, é sugerida a realização de testes *in vivo* e clínicos para avaliar a eficiência desta substância (Messing et al., 2014).

*Amphipterygium adstringens* é uma planta pertencente à Família *Julianaceae*, é muito conhecida no México, sendo utilizada no tratamento de gastrites, úlceras gástricas e em vários processos inflamatórios (Castillo-Juárez et al., 2007; Ramirez-Léon et al., 2013). Alguns dos compostos desta planta demonstram atividade contra *H. pylori* e propriedades anti-inflamatórias (Castillo-Juárez et al., 2007). Ao ácido anacárdico são atribuídas propriedades antimicrobianas (Castillo-Juárez et al., 2007). Este ao interagir com a membrana celular provoca uma diminuição da hidrofobicidade (Castillo-Juárez et al., 2007). Este composto aparenta ter um espectro reduzido de ação, não atuando sobre as outras bactérias da microbiota gastrointestinal, evitando assim a ocorrência de efeitos adversos como ocorre com os antibióticos utilizados para o tratamento desta infeção (Castillo-Juárez et al., 2007). A atividade anti-inflamatória desta planta é da

responsabilidade dos seus compostos terpénicos e, juntando esta propriedade com a antimicrobiana, faz com que esta planta seja uma boa candidata para o tratamento da infeção por *H. pylori*, juntamente com um IBP (Castillo-Juárez et al., 2007). Assim, é necessária a realização de mais estudos *in vivo* para comprovar a eficiência terapêutica desta planta bem como a atividade antimicrobiana específica destes compostos (Castillo-Juárez et al., 2007).

A planta *Anisomeles indica*, pertence à Família *Lamiaceae*, sendo frequentemente utilizada no tratamento de doenças gastrointestinais, de fígado e em deficiências autoimunes e, já foram reportadas atividades inibitórias de certos mediadores anti-inflamatórios e tumorais (Liao et al., 2012; Lien et al., 2013). Há uma substância contida nesta planta, a ovatodiolide, às quais foram atribuídas propriedades anti-*H. pylori*, uma vez que esta impede a adesão da bactéria as células epiteliais gástricas (Lien et al., 2013). Esta substância está contida no extrato etanólico da planta e, aparenta ter um enorme potencial no tratamento da infeção por *H. pylori* (Lien et al., 2013). Num estudo foi demonstrado que o extrato alcoólico a 95% desta planta é capaz de reduzir significativamente os processos inflamatórios resultantes da infeção por *H. pylori*, devido à inibição das vias NF- $\kappa$ B e IL-8 (Lien et al., 2013). No mesmo estudo, foi também sugerido que os extratos etanólicos desta planta podem inibir a ativação dos macrófagos pelos lipopolissacárideos presentes na superfície da bactéria *H. pylori* (Lien et al., 2013). Assim, esta planta impede que os macrófagos segreguem TNF- $\alpha$  e monóxido de azoto (Lien et al., 2013).

Da Família *Lauraceae* à qual pertence a planta *Cinnamomum cassia* que é utilizada, por vezes, no tratamento da úlcera gástrica, vómitos e outras desordens do trato gastrointestinal, foram atribuídas propriedades anti-inflamatórias a esta planta, uma vez que esta consegue inibir a via da IL-8 desencadeada pela infeção por *H. pylori* (Muhammad et al., 2015; Zaidi et al. 2012). Estudos em ratos demonstraram que após a administração desta planta há uma diminuição nos processos inflamatórios induzidos pelos lipopolissacárideos da bactéria *H. pylori* (Muhammad et al., 2015). O cinamaldeído é um composto considerado como o responsável por estes efeitos inibitórios, contudo, não apresenta qualquer atividade contra a adesão da bactéria *H. pylori* à mucosa gástrica (Muhammad et al., 2015). Assim, *C. cassia* tem poder anti-inflamatório, mas não anti-*H. pylori* (Muhammad et al., 2015). Estudos recentes demonstraram ainda que o cinamaldeído pode também inibir a via inflamatória NF- $\kappa$ B, através da inibição do aumento do Rac1 (Muhammad et al., 2015). No entanto, são necessários mais estudos *in*

*vivo* e clínicos, de modo a confirmar o potencial do cinamaldeído como protetor das doenças de carácter inflamatório devidas à infeção por *H. pylori* (Muhammad et al., 2015).

Da Família *Lilliaceae* pertence a planta *Allium sativum* mais conhecido como alho (Biglar et al., 2014). Este é muito utilizado na alimentação e, tem-lhe sido atribuído propriedades terapêuticas, como anti-inflamatória, antioxidante, anti mutagénico e antimicrobiano, entre outras (Han et al., 2015). Estas propriedades terapêuticas são devidas aos compostos sulfurosos desta planta, como a alicina, a aliina, dialil sulfeto, a S-alil-cisteína e o ajoeno (Han et al., 2015; O’Gara et al., 2008). Foi demonstrado, por vários estudos que os compostos sulfurosos do alho são capazes de reduzir a inflamação e o stress oxidativo provocado por *H. pylori*, bem como de inibir o crescimento desta bactéria (Han et al., 2015). Num estudo realizado *in vitro* as raízes do alho mostraram alguma inibição da urease, ficando muito aquém da inibição provocada pelo gengibre (*Zingiber officinale*), por exemplo (Biglar et al., 2014). Contudo, estudos realizados *in vivo*, em que os autores utilizavam óleo de alho, não revelaram atividade antimicrobiana (O’Gara et al., 2008). Posteriormente foi averiguado que o óleo do alho não consegue penetrar o muco em que *H. pylori* está envolvida mas, tem um pequeno efeito indireto na erradicação da bactéria (O’Gara et al., 2008). Este efeito está associado a um aumento de pepsina produzida devido ao óleo do alho, que por sua vez destrói camadas de muco, fazendo com que haja mais ácido em contacto com a bactéria (O’Gara et al., 2008). Neste estudo, é concluído que caso seja administrada uma dose suficientemente grande de óleo de alho, este óleo pode ser utilizado na prevenção ou tratamento da infeção por *H. pylori* (O’Gara et al., 2008). A alicina e o omeprazol, um IBP, demonstraram também um efeito sinérgico na erradicação da infeção por *H. pylori* num estudo *in vitro* (Takeuchi et al., 2014). Esta substância sulfurosa juntamente com o triosulfanato de metilalil, quando presentes no extrato acetónico desta planta são capazes de inibir o crescimento da *H. pylori in vitro* (Han et al., 2015). Este tipo de extrato e o extrato etanólico são os que apresentam maior poder bacteriostático (Han et al., 2015). Há ainda estudos clínicos que comprovam que a ingestão de suplementos de alho reduzem significativamente a incidência de gastrites em regiões com elevada prevalência de *H. pylori* (Han et al., 2015). A S-alil-cisteína segundo outros estudos, parece inibir os processos de inflamação advindos da infeção por *H. pylori* (Han et al., 2015). Este composto é capaz de suprimir as vias de inflamação da COX-2 e da IL-6, por exemplo, ao mesmo tempo que impede a penetração dos macrófagos (Han et al., 2015). Foi também demonstrada uma inibição do crescimento de *H. pylori in vivo* pela S-alil-cisteína (Han et al., 2015). Por todas estas

razões é sugerido que os extratos do alho e os seus compostos possam ter propriedades gastro-protetivas e anti-*H. pylori* (Han et al., 2015).

A planta *Magnolia sieboldii*, pertencente à Família *Magnoliaceae*, também aparenta inibir a atividade da *H. pylori*, uma vez que o extrato metanólico das suas folhas provocou este efeito (Lee et al., 2014). A lactona dehydrocostus é uma lactona sesquiterpénica que está presente nesta planta e, capaz de inibir a atividade de várias estirpes de *H. pylori*, mesmo as resistentes a antibióticos (Lee et al., 2014). Contudo, ainda não se conhece o mecanismo de ação deste composto e, por isso são necessários mais estudos para que se entenda o modo como este composto e o extrato desta planta atuam sobre *H. pylori* (Lee et al., 2014).

À Família *Malpighiaceae* pertence a planta *Byrsonima crassa* que é originária do Brasil que é utilizada no tratamento de doenças gastrointestinais (Lima et al., 2008; Bonacorsi et al., 2012). Segundo um estudo realizado por Bonacorsi et al., alguns compostos fenólicos desta planta apresentam atividade antioxidante e, como tal, podem inibir os processos de oxidação resultantes da infeção por *H. pylori* (Bonacorsi et al., 2012). Estes compostos também demonstram uma leve inibição do crescimento desta bactéria (Bonacorsi et al., 2012). Outra planta do mesmo género, a *Byrsonima fagifolia* também apresenta algum poder antioxidante, mas um fraco poder anti *H. pylori* (Lima et al., 2008).

A planta *Abelmoschus esculentus*, pertence à Família *Malvaceae*, está amplamente difundida pelo mundo e é utilizada na medicina tradicional no tratamento de irritações gástricas (Liao et al. 2012; Messing et al., 2014). Num estudo *in vitro*, verificou-se que esta planta e, principalmente uma das suas substâncias extraídas desta planta, a 3-sialilactose, são capazes de inibir a adesão da *H. pylori* às células gástricas, impedindo assim a reinfeção (Messing et al., 2014). Contudo, nos testes feitos *in vivo* esta propriedade não se verificou (Messing et al., 2014). Outro estudo realizado *in vitro* provou que o extrato aquoso desta planta pode também inibir a adesão destas bactérias, contudo, apenas em doses elevadas (Messing et al., 2014). No mesmo estudo é também referido que o mecanismo de ação deste extrato não está relacionado com os centros ativos do SabA e BabA mas, não é ainda conhecido ao certo o seu mecanismo (Messing et al., 2014). A vantagem de não interferir com estas duas proteínas é que, caso ocorram mutações nos seus genes este extrato continuará a impedir a adesão das bactérias (Messing et al., 2014). É ainda proposto que sejam desenvolvidos mais estudos para que

sejam completamente esclarecidos estes mecanismos de modo a que, no futuro, possa ser possível utilizar este extrato para prevenir a infeção por *H. pylori* (Messing et al., 2014).

A planta *Mouriri elliptica* pertence à Família *Melastomataceae*, é utilizada na medicina tradicional brasileira como tratamento da úlcera gástrica e da gastrite (Moleiro et al., 2009). Num estudo foi provado que o extrato metanólico desta planta tem atividade anti *H. pylori* (Moleiro et al., 2009). Esta planta também modula alguns processos de inflamação e, assim, pode ajudar a restabelecer os danos provados na mucosa gástrica pela *H. pylori* (Moleiro et al., 2009).

Um estudo realizado por Amin et al. demonstrou atividade contra infeção por *H. pylori* pelas plantas *Acacia nilotica* e *Calotropis procera*, que pertencem as Famílias *Mimosaceae* e *Asclepiadaceae*, respetivamente (Amin et al., 2013; Malabade et al., 2015; Rehman et al. 2011). À primeira, devido aos seus compostos fenólicos, alcaloides, terpenos, flavonoides e taninos é –lhe atribuída propriedades antimicrobianas, anti hiperglicémicas e anti agregantes (Amin et al., 2013). Enquanto que a segunda é utilizada em doenças abdominais ou do baço (Amin et al., 2013). Neste estudo foram também testadas outras plantas, como a *Fagonia arabica*, *Adhatoda vasica* e *Casuarina equisetifolia* (Amin et al., 2013). O extrato acetónico destas plantas foi o que apresentou melhores resultados na inibição da urease de *H. pylori* em detrimento dos extratos metanólicos e aquoso e, conseqüentemente apresentam um maior efeito anti *H. pylori* (Amin et al., 2013). O mecanismo pelo qual as flores destas plantas conseguem inibir a urease da bactéria *H. pylori* não é ainda conhecido, podendo até estar envolvidos vários mecanismos, uma vez que há várias substâncias na composição destas plantas (Amin et al., 2013). É sugerido a realização de mais estudos com estas plantas de modo a se encontrar uma formulação que possa ser útil no combate de *H. pylori* e/ou na inibição da urease (Amin et al., 2013).

A planta *Syzygium aromaticum*, que pertence à Família *Myrtaceae*, não apresenta nenhum efeito anti-*H. pylori* documentado, no entanto oferece uma proteção gastrointestinal uma vez que inibe a produção de IL-8 induzida pela infeção por *H. pylori* (Zaidi et al., 2012).

Duas plantas da mesma Família, a *Paeoniaceae*, apresentam atividade contra *H. pylori*, são estas a planta *Paeonia lactiflora* e a planta *Paeonia suffruticosa* (Ngan et al., 2012; Jung et al., 2013).

*Paeonia lactiflora* é uma planta com atividade antibacteriana e anti tumoral (Ngan et al., 2012). Em relação às propriedades antimicrobianas, os compostos responsáveis são

o paeonol, o ácido benzoico, o galhato de metilo e o 1,2,3,4,6-penta-O-galhoil- $\beta$ -D-glucopiranosose (Ngan et al., 2012). Estes compostos estão presentes na raiz desta planta e num estudo provaram ter a capacidade de erradicar e inibir o crescimento de *H. pylori*, inclusive de estirpes resistentes a antibióticos (Ngan et al., 2012). O paeonol e o ácido benzoico foram os que demonstraram melhor atividade a pH 4, assim quando estes forem testados *in vivo* devem ser os mais eficazes devido ao pH do estômago (Ngan et al., 2012). Este facto sugere que estes compostos possam servir de modelo para a obtenção de novos fármacos contra esta bactéria (Ngan et al., 2012). O galato de metilo e o 2,3,4,6-penta-O-galhoil- $\beta$ -D-glucopiranosose também têm a capacidade de inibir a atividade da urease (Ngan et al., 2012). Contudo, o mecanismo desta inibição não está ainda esclarecido (Ngan et al., 2012). É assim necessária a realização de mais estudos *in vivo* para averiguar a composição desta planta, a sua eficiência e segurança, de modo a que posteriormente possam ser usados para o tratamento e prevenção das infeções por *H. pylori* (Ngan et al., 2012).

Outra planta do género *Paeonia*, a *Paeonia suffruticosa* também apresenta atividade contra a infeção por *H. pylori* (Jung et al., 2013). O extrato da raiz desta planta apresenta na sua composição diversas substâncias capazes de inibir a colonização de *H. pylori* (Jung et al., 2013). O ácido gálgico é o principal composto supressor da colonização desta bactéria (Jung et al., 2013). Esta substância juntamente com a catequina, são responsáveis pela regulação das secreções gástricas e, como tal ajudam a evitar os danos causados pela infeção por *H. pylori* (Jung et al., 2013).

Da Família *Piperaceae* há duas plantas, *Piper carpunya* e *Piper nigrum*, que apresentam atividade contra a infeção por *H. pylori* (Biglar et al., 2012; Quílez et al., 2010).

A planta *Piper carpunya* detém propriedades anti-inflamatórias e gastoprotetoras, o que pressupõe o seu uso no tratamento de algumas doenças digestivas (Quílez et al., 2010). Para além disso, num estudo, foram referenciadas propriedade anti *H. pylori*, uma vez que, os flavonoides desta planta inibem o crescimento desta bactéria (Quílez et al., 2010).

A *Piper nigrum* é tradicionalmente utilizada no tratamento de infeções mas, possui também propriedades antioxidantes e anticancerígenas (Tharmalingam et al., 2014). A piperina é uma substância nitrogenada que está presente nesta planta e que, segundo um estudo *in vitro*, é capaz de inibir o crescimento e adesão da bactéria *H. pylori* às células gástricas (Tharmalingam et al., 2014). Esta substância condiciona a expressão de alguns

genes da bactéria que são responsáveis pela biossíntese de moléculas necessárias à atividade dos flagelos bacterianos (Tharmalingam et al., 2014). Esta diminuição da mobilidade da bactéria irá condicionar a sua adesão às células gástricas (Tharmalingam et al., 2014). São, então, necessários mais estudos para que este mecanismo seja esclarecido (Tharmalingam et al., 2014).

A planta *Polygonum capitatum*, pertencente à Família *Polygonaceae*, é originária da China e apresenta propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas (Zhang et al., 2015). Segundo um estudo realizado por Zhang et al., os glicosídeos flavonoides desta planta têm propriedades anti-*H. pylori* e gastroprotetoras (Zhang et al., 2015). Esta atividade protetora deve-se, principalmente à sua capacidade antioxidante e a capacidade de regular algumas vias promotoras da inflamação (Zhang et al., 2015). Assim, é proposto que estas substâncias sejam usadas para o desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da infeção por *H. pylori* (Zhang et al., 2015).

Pertencente à Família *Ranunculaceae*, a planta *Coptis chinensis*, nomeadamente aos seus rizomas, são atribuídas propriedades antibacterianas anti-inflamatórias e antioxidante (Jung et al., 2014). Esta planta tem duas substâncias responsáveis por estas propriedades a palmitina e a berbirina (Jung et al., 2014). Num estudo, foi demonstrado que o extrato desta planta é capaz de inibir a infeção por *H. pylori* (Jung et al., 2014). Esta inibição deve-se à palmitina e à berbirina, que segundo este estudo, são tão potentes como a ampicilina (Jung et al., 2014). Estas substâncias são assim capazes de defender a mucosa gástrica de danos (Jung et al., 2014). Contudo, neste estudo é sugerido que a palmitina tem um maior poder inibidor contra a bactéria *H. pylori*, sendo apontado como um potencial protetor e minimizador de gastrites e úlceras gástricas induzidas por esta bactéria (Jung et al., 2014).

A três plantas da Família *Rosaceae* são atribuídas propriedades anti-*H. pylori*, são elas as plantas *Prunus dulcis*, *Prunus domestica* e *Prunus mume* (Bisignano et al., 2013; Enomoto et al., 2010; Zaidi et al., 2012).

A amêndoeira ou *Prunus dulcis* é conhecida pelo seu valor nutricional, mas é nos seus metabolitos secundários que se justifica as atividades terapêuticas desta planta (Bisignano et al., 2013). Aos seus compostos fenólicos e flavonoides são-lhe atribuídas propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias e anticancerígenas (Bisignano et al., 2013). A pele da amêndoa aparenta ter um maior efeito anti-*H. pylori* em detrimento de outras partes da semente do fruto, devido, muito provavelmente, à presença de polifenóis, dos quais se destacam a catequina, epicatequina, quercetina, campferol e a isorhamnetina

(Bisiganano et al., 2013). A quercetina e o campferol demonstram ter atividade contra *H. pylori* (Bisiganano et al., 2013). Estas conclusões foram feitas no decorrer de um estudo *in vitro*, em que foi testada a pele da amêndoa contra várias estirpes de *H. pylori* Cag-A-positivas e Cag-A - negativas (Bisiganano et al., 2013). É afirmado ainda que estes polifenóis da amêndoa poderão vir a ser utilizados juntamente com antibióticos no tratamento desta bactéria (Bisiganano et al., 2013).

Outra planta do género *Prunus*, a *Prunus mume* também demonstrou atividade contra a bactéria *H. pylori* (Enomoto et al., 2010). Segundo um estudo, esta planta não elimina diretamente a bactéria *H. pylori* mas evita os processos inflamatórios consequentes desta infeção (Enomoto et al., 2010). Visto que, após a administração desta planta, foi verificada histologicamente uma redução da infiltração dos neutrófilos e uma menor carga bacteriana (Enomoto et al., 2010). O mecanismo pelo qual isto ocorre não está esclarecido (Enomoto et al., 2010). Assim, são necessários mais estudos para avaliar este mecanismo e o potencial uso terapêutico desta planta (Enomoto et al., 2010).

Foi ainda encontrada outra relação com uma planta do género das anteriores, a *Prunus domestica*, contra *H. pylori* (Zaidi et al., 2012). Segundo um estudo esta planta pode diminuir as espécies reativas de oxigénio e, assim poderá ser utilizada no tratamento de anomalias gastrointestinais relacionadas com esta bactéria (Zaidi et al., 2012).

Vários exatratos de plantas da Família *Rutaceae* são propostos como uteis para a erradicação de *H. pylori*, são estes, o extrato de *Citrus bergamia*, *Citrus paradisi*, *Citrus natsudaidai* e *Citrus aurantifolia* (Biglar et al., 2012; Filocamo et al., 2015; Zaidi et al., 2012)

A planta *Citrus bergamia* é utilizada, entre outras utilizações para a obtenção do sumo do endocárpio do seu fruto (Filocamo et al., 2015). Este tem vindo a ser relacionado com propriedades anti cancerígenas (Filocamo et al., 2015). Um estudo recente demonstrou que este sumo inibe o crescimento da *H. pylori*, tanto em monoterapia com quando acompanhado com a administração de antibióticos (Filocamo et al., 2015). Quando este extrato da *C. bergamia* é administrado juntamente com os antibióticos há uma maior taxa de erradicação comparado com a administração dos antibióticos sem este adjuvante (Filocamo et al., 2015). O mecanismo desta inibição não é conhecido mas, pensa-se que as substâncias presentes no sumo podem danificar a membrana lipídica da bactéria aumentando assim a permeabilidade de *H. pylori* aos antibióticos (Filocamo et al., 2015). São assim necessários mais estudos para perceber a ação destes compostos (Filocamo et al., 2015).

Nas plantas *Citrus paradisi* e *Citrus natsudaidai* há uma cumarina, o aurapteno, que segundo um estudo, é capaz de inibir a adesão da bactéria *H. pylori*, suprimir a resposta imune específica e inibir a inflamação através da supressão da IL-8 (Sekiguchi et al., 2010). Noutro estudo foi relatado um efeito inibidor por parte de outra planta deste género, a *Citrus aurantifolia* (Biglar et al., 2012). Esta tem na sua composição substâncias como o limoneno e terpinoleno que têm um efeito contra a bactéria *H. pylori* (Biglar et al., 2012). Esta planta suprime a atividade da urease, contudo, não se sabe qual é a substância responsável por esse efeito (Biglar et al., 2012). Assim, são necessários mais estudos de modo a isolar e identificar o composto que inibe a urease (Biglar et al., 2012).

A *Camellia sinensis* ou planta do chá pertence à Família *Theaceae* e, tem compostos que inibem a urease da bactéria *H. pylori* (Biglar et al., 2012; Zhang et al. 2014). Há vários estudos que provam este efeito, sendo que num deles é referido que esta propriedade é devida aos seus compostos flavonoides (Biglar et al., 2012). Um destes compostos, a epigalocatequina-3-galato demonstrou possuir também uma atividade anti-*H. pylori*, mesmo em estirpes resistentes a antibióticos (Biglar et al., 2012; Takeuchi et al., 2014).

Pertencente a Família *Vitaceae* a planta *Vitis rotundifolia* é originária dos Estados Unidos da América e foi-lhe atribuída, devido a vários estudos, uma propriedade anti-*H. pylori* (Nopo-Olazabal et al., 2014; Takeuchi et al., 2014). Este efeito foi provado *in vitro* (Takeuchi et al., 2014). Esta propriedade parece estar associada aos compostos polifenólicos, flavonoides e antociânicos (Takeuchi et al., 2014). *In vivo*, os compostos desta planta não demonstraram uma inibição significativa do crescimento de *H. pylori* mas, provocaram uma modulação na resposta inflamatória (Takeuchi et al., 2014).

Por fim, da família *Zingiberaceae* há três plantas que potencialmente pode vir a ser utilizadas na erradicação de *H.pylori*, a planta *Curcuma amada*, *Curcuma longa* e *Zengiber officinale* (Biglar et al. 2012; Biglar et al. 2014).

Duas plantas do mesmo género, *Curcuma amada* e *Curcuma longa* parecem inibir *H. pylori* em estudos *in vitro*, devido aos seus compostos fenólicos (Takeuchi et al., 2014). A curcumina, substância presente na *C. longa*, é o composto responsável pela erradicação de *H. pylori* (Yadav et al., 2013). Este facto foi demonstrado por um teste *in vivo* e, conseqüentemente foi-lhe atribuído uma potencial propriedade anti ulcerativa uma vez que, restaurou o tecido danificado por uma úlcera no estômago de um rato (Yadav et al., 2013).

A planta *Z. officinale* ou gengibre é muito utilizada na alimentação, nomeadamente a sua raiz (Nanjundaiah et al., 2011). Ao gengibre são atribuídas propriedades terapêuticas como a atividade anti-inflamatória, antioxidante, anti tumoral e anti-ulcerativa, entre outras (Nanjundaiah et al., 2011). Foi já referido que *Z. officinale* ou gengibre também pode desempenhar um papel na erradicação da bactéria *H. pylori* (Biglar et al., 2014). Os compostos responsáveis pela inibição do crescimento desta bactéria são o ácido cinâmico, cinamaldeído, cumarinas e flavonoides, os quais estão presentes no extrato aquoso da raiz desta planta (Nanjundaiah et al., 2011). O efeito anti-*H. pylori* provocado pelos compostos fenólicos pode ser devido a uma hiperacidificação na membrana da bactéria, a uma acidificação intracelular provocada por uma anomalia nas bombas  $H^+/K^+$  e ATPase ou a uma inativação de enzimas celulares que alteram a permeabilidade da membrana (Nanjundaiah et al., 2011). O ácido cinâmico é ainda capaz de inibir a bomba de prótons das células gástricas (Nanjundaiah et al., 2011). O extrato aquoso da raiz do gengibre tem ainda um efeito gastro protetor e antioxidante (Nanjundaiah et al., 2011). Foi ainda encontrada atividade contra esta bactéria noutros extratos, nomeadamente no etanólico e metanólico, durante a realização de outros estudos *in vitro*, sendo que neste último extrato, o responsável por este efeito é o gingerol (Takeuchi et al., 2014). Num estudo *in vitro* foi demonstrado que extratos desta planta podem também inibir diversas vias inflamatórias, nas quais estão envolvidos COX-2, IL-8 ou o NF- $\kappa$ B (Gaus et al., 2009).

Na tabela 8.1 é apresentado um resumo dos extratos de plantas apresentados tendo em conta o seu efeito na erradicação da bactéria *H. pylori*.

**Tabela 8.1-** Resumo dos extratos de plantas e dos óleos essenciais que influenciam a erradicação de *H. pylori*

Família	Extrato da Planta	Mecanismo de ação contra a infecção por <i>H. pylori</i>	Referência
<i>Anacardiaceae</i>	<i>Sclerocarya birrea</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Njume et al., 2011
<i>Annonaceae</i>	<i>Mitrella kentii</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Sidahmed et al., 2013
<i>Apocynaceae</i>	<i>Hancordia speciosa</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas	Moraes et al., 2008
<i>Araliaceae</i>	<i>Panax ginseng</i>	-Anti-inflamatório -Antioxidante	Bae et al., 2014
<i>Asclepediaceae</i>	<i>Calotropis procera</i>	-Inibe a urease da bactéria	Amin et al., 2013

	<i>Decalepis hamiltonii</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Gastroprotetor	Srikanta et al., 2011 Takeuchi et al., 2014
<i>Asteraceae</i>	<i>Artemisina annua</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Goswami et al. 2012
	<i>Artemisina capillaris</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas -Anti-inflamatório	Park et al., 2013
	<i>Artemisina douglasiana</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Anti-inflamatório -Antioxidante	Vega et al., 2009
	<i>Matricaria recutita</i>	-Inibe a urease da bactéria	Biglar et al., 2012
<i>Balsaminaceae</i>	<i>Impatiens balsamina</i>	-Produz radicais que danificam a bactéria	Wang et al., 2011
<i>Brassicaceae</i>	<i>Brassica oleracea</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Anti-inflamatório -Antioxidante	Chang et al., 2015 Mirmiran et al., 2014 Takeuchi et al., 2014 Yanaka et al., 2009
	<i>Nasturtium officinale</i>	-Inibe a urease da bactéria	Biglar et al., 2012
<i>Chenopodiaceae</i>	<i>Chenopodium ambrosioides</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Ye et al., 2015
<i>Clusiaceae</i>	<i>Catophyllum brasiliense</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Antioxidante	Lemos et al., 2012 Souza et al., 2009
	<i>Garcinia kola</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Njume et al., 2011
	<i>Garcinia fusca</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Nontakham et al., 2013
<i>Combretaceae</i>	<i>Combretum molle</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Njume et al., 2011
	<i>Combretum leprosum</i>	-Gastroprotetor	Njume et al., 2011
<i>Dilleniaceae</i>	<i>Davilla elliptica</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Kushima et al., 2009
	<i>Davilla nitida</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Kushima et al., 2009
<i>Ericaceae</i>	<i>Vaccinium macrocarpon</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas	Matsushima et al., 2008 Takeuchi et al., 2014
<i>Euphorbiaceae</i>	<i>Bridelia micrantha</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Adefuye et al., 2013

			Okeleye et al., 2011
	<i>Phyllanthus urinaria</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas -Anti-inflamatório	Lai et al., 2008
<i>Fabaceae</i>	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	-Inibe enzima essencial para a sobrevivência da bactéria -Inibe adesão da bactéria às células gástricas -Anti-inflamatório -Antioxidante	Asha et al., 2013 Han et al., 2015 Wittsheir et al., 2009
<i>Geraniaceae</i>	<i>Geranium wilfordii</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Zhang et al., 2013
<i>Julianaceae</i>	<i>Amphipterygium adstringens</i>	-Causa danos na membrana da bactéria -Anti-inflamatória	Castillo-Juárez et al., 2007
<i>Lamiaceae</i>	<i>Anisomeles indica</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas -Anti-inflamatório	Lien et al. 2013
<i>Lauraceae</i>	<i>Cinnamomum cassia</i>	-Anti-inflamatória	Muhammad et al., 2015
<i>Lilliaceae</i>	<i>Allium sativum</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Anti-inflamatório	Biglar et al., 2014 Han et al., 2015 O’Gara et al., 2008 Takeuchi et al., 2014
<i>Magnoliaceae</i>	<i>Magnolia Sieboldii</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Lee et al., 2014
<i>Malpighiaceae</i>	<i>Byrsonima crassa</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Antioxidante	Bonacorsi et al., 2012
	<i>Byrsonima fagifolia</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Antioxidante	Lima et al., 2008
<i>Malvaceae</i>	<i>Abelmoschus esculentos</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas	Messing et al., 2014
<i>Melastomataceae</i>	<i>Mouriri elliptica</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Moleiro et al., 2009
<i>Mimosaceae</i>	<i>Acacia nilotica</i>	-Inibe a urease da bactéria	Amin et al., 2013
<i>Myrtaceae</i>	<i>Syrzygium aromaticum</i>	-Anti-inflamatório	Zaidi et al., 2012
<i>Paeoniaceae</i>	<i>Paeonia lactiflora</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Ngan et al. 2012
	<i>Paeonia suffruticosa</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Gastroprotetor	Jung et al., 2013
<i>Piperaceae</i>	<i>Piper carpunya</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Anti-inflamatório	Quílez et al. 2010

		<i>Piper nigrum</i>	-Inibe a atividade dos flagelos da bactéria	Tharmalingan et al., 2014
	<i>Polygomaceae</i>	<i>Polygonum capitatum</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Anti-inflamatório -Antioxidante	Zhang et al., 2015
	<i>Ranunculaceae</i>	<i>Coptis chinensis</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Jung et al., 2014
<i>Rosaceae</i>		<i>Prunus domestica</i>	-Antioxidante	Zaidi et al., 2012
		<i>Prunus dulcis</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Bisignano et al., 2013
		<i>Prunus mume</i>	-Anti-inflamatório	Enomoto et al., 2010
<i>Rutaceae</i>		<i>Citrus aurantifolia</i>	-Inibe a urease da bactéria	Biglar et al., 2012
		<i>Citrus bergamia</i>	-Causa danos na membrana da bactéria	Filocamo et al., 2015
		<i>Citrus natsudaidai</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas -Anti-inflamatório	Sekiguchi et al., 2010
		<i>Citrus paradisi</i>	-Inibe adesão da bactéria às células gástricas -Anti-inflamatório	Sekiguchi et al., 2010
<i>Theaceae</i>		<i>Camellia sinensis</i>	- Inibe a urease da bactéria	Biglar et al., 2012 Takeuchi et al., 2014
<i>Vitaceae</i>		<i>Vitis rotundifolia</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Anti-inflamatório	Takeuchi et al., 2014
<i>Zingiberaceae</i>		<i>Curcuma amada</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Takeuchi et al., 2014
		<i>Curcuma longa</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Takeuchi et al., 2014 Yadav et al., 2013
		<i>Zingiber officinale</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida -Anti-inflamatório	Gaus et al., 2009 Nanjundaiah et al., 2011 Takeuchi et al., 2014
Oléos Essenciais	<i>Asteraceae</i>	<i>Dittrichia viscosa</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Hazzit et al., 2009 Miguel et al., 2008
	<i>Lamiaceae</i>	<i>Salvia officinalis</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Cwikla et al., 2010
		<i>Thymus vulgaris</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Esmaeili et al., 2012
		<i>Thymus algeriensis</i>	-Inibe crescimento da bactéria de forma desconhecida	Hazzit et al., 2009

	<i>Ranunculaceae</i>	<i>Nigella sativa</i>	-Causa danos na membrana da bactéria	Salem et al., 2010
	<i>Rutaceae</i>	<i>Citrus bergamia</i>	-Causa danos na membrana da bactéria	Filocamo et al., 2015

### 8.2.6- Óleos essenciais

Os óleos essenciais têm vindo a ser utilizados desde há muito anos para o tratamento de diversas doenças (Cwikla et al., 2010). Cada vez mais estes compostos são utilizados em medicinas alternativas e para prevenir e combater infeções, visto que muitos apresentam propriedades antibacterianas (Cwikla et al., 2010).

À Família *Asteraceae*, pertence a planta *Dittrichia viscosa*, que na medicina tradicional é utilizada no tratamento de doenças gastroduodenais (Miguel et al., 2008). O óleo essencial proveniente desta planta, nomeadamente da sub-espécie *D. viscosa* subsp. *viscosa*, com origem em Portugal, demonstrou atividade contra *H. pylori*, o mesmo efeito foi relatado num estudo demonstrando a possibilidade deste óleo essencial no controlo da infeção por *H. pylori* (Miguel et al. 2008). Esta atividade poderá estar relacionada com duas substâncias presentes no óleo essencial,  $\alpha$ -cadinol e  $\delta$ -cadineno (Hazzit et al., 2009).

A planta *Salvia officinalis* e as plantas do género *Thymus* pertencem à Família *Lamiaceae* e, segundo alguns estudos, os seus óleos essenciais apresentam atividade anti-*H. pylori* (Cwikla et al., 2010; Esmaili et al., 2012; Horváthová et al., 2015).

Os óleos essenciais presentes na planta *Salvia officinalis* aparentam ser os responsáveis pela sua atividade contra o crescimento de *H. pylori* (Cwikla et al., 2010).

O óleo essencial de *Thymus vulgaris* é responsável pela atividade antibacteriana e antifúngica desta planta (Esmaili et al., 2012). Segundo um estudo elaborado por Esmaili et al. este óleo também inibe o crescimento de *H. pylori* (Esmaili et al., 2012). Neste estudo é aconselhado o uso deste óleo essencial, juntamente com a pasta dos dentes ou uma solução de lavagem bucal, de modo a eliminar as bactérias *H. pylori* presentes na placa dentária, ou vez que esta é considerada um reservatório desta bactéria (Esmaili et al., 2012). No entanto, é sugerida a realização de estudos clínicos de modo a confirmar estas propriedades (Esmaili et al., 2012).

O óleo essencial da planta *Thymus algeriensis* também apresenta atividade anti-*H.pylori* (Hazzit et al., 2009). Esta propriedade poderá estar associada ao composto  $\delta$ -cadineno (Hazzit et al., 2009). Noutro óleo essencial, de uma planta do mesmo género, *T.*

*pallescens*, também existe uma elevada quantidade desta substância, contudo, ainda não foi demonstrada a sua atividade contra esta bactéria (Hazzit et al., 2009).

A planta *Nigella sativa*, quem pertence à Família *Ranunculaceae*, tem propriedades antibacterianas, anti-inflamatórias, anticancerígenas e imuno estimulantes (Salem et al., 2010). Foi demonstrado que as sementes desta planta podem provocar a erradicação da bactéria *H. pylori* (Salem et al., 2010). Esta propriedade pode ser devida aos óleos essenciais presentes nesta planta como a timoquinona, uma vez que estes compostos causam danos na camada lipídica da membrana da bactéria (Salem et al., 2010). A administração destas sementes acompanhadas por omeprazol provou ser clinicamente útil na eliminação de *H. pylori* em relação à terapia tripla *standard* (Salem et al., 2010). É assim necessária a realização de ensaios clínicos para testar a eficiência destes compostos bem como a sua segurança (Salem et al., 2010).

Como já foi mencionado a planta *Citrus bergamia*, pertencente à Família *Rutaceae*, apresenta extratos que podem ser utilizados contra *H. pylori* (Filocamo et al., 2015). Também o óleo essencial extraído da pele do fruto desta planta apresenta atividade contra esta bactéria (Filocamo et al., 2015). É sugerido que este óleo essencial modifica a membrana lipídica da bactéria e, conseqüentemente, haja uma alteração na carga elétrica da membrana (Filocamo et al., 2015).

## Capítulo 9- Conclusão

A importância da erradicação da bactéria *Helicobacter pylori* há muito que é conhecida. Tornando-se cada vez mais necessário tratar as infeções provocadas por *H. pylori*, não só pelas doenças em que a associação é mais antiga, como o cancro gástrico ou a úlcera péptica, mas também porque esta bactéria tem vindo a revelar-se como um dos possíveis agentes etiológicos de vários tipos de doenças. A estes factos junta-se ainda prevalência elevada desta bactéria nos humanos. No entanto, a terapia utilizada para o tratamento desta infeção tem apresentado muitos problemas e, como tal, há a necessidade cada vez mais de encontrar novas formas de tratamento. Assim é de prever, à semelhança do que sempre ocorreu que se tente encontrar estas alternativas na natureza, através da utilização das várias matérias que esta nos fornece.

Os probióticos, principalmente os do género *Lactobacillus*, são os que neste momento tem maior potencial de virem a ser utilizados aquando da erradicação da infeção por *H. pylori*. Contudo, a sua utilização destina-se mais, por enquanto, ao tratamento dos sintomas adversos advindos da terapêutica, uma vez que não está ainda bem definido o papel que estes desempenham contra a bactéria. São então necessários mais estudos para avaliar a sua relação direta com a bactéria *H. pylori*, bem como parâmetros de segurança e de modo de utilização.

A lactoferrina também tem fortes possibilidades de vir a ser utilizada como co adjuvante da terapia tripla *standard*. Contudo, os estudos revelam ainda muitas discrepâncias nos resultados, não sendo aconselhável ainda a sua administração. Para além disto, o mecanismo pelo qual esta glicoproteína atua, promovendo a erradicação da bactéria, não é ainda conhecido. Sendo assim, à semelhança do que ocorre com os próbióticos, são necessários mais estudos para comprovar a segurança e efetividade do uso da lactoferrina para o tratamento da *H. pylori*.

Relativamente aos compostos naturais originados de plantas, o poder contra a *H. pylori* tem sido extensamente avaliado, principalmente nas plantas em que já era conhecido o seu poder antibacteriano, anti-inflamatório, antioxidante ou anti tumoral. Contudo, nenhuma planta das analisadas e mencionadas acima apresentou uma eficácia comprovada contra a *H. pylori*, não sendo assim, para já, aconselhada a sua administração para o tratamento de infeções por *H. pylori*. Contudo, em algumas destas plantas já foi descoberto o princípio ativo responsável pela atividade anti *H. pylori*, bem como o seu mecanismo de ação. Destes mecanismos destacam-se a inibição da urease e da adesão da

bactéria às células gástricas, sendo a *Camellia sinensis* e a *Abelmoschus esculentus* exemplos de plantas que tem compostos que se comportam desta forma, respetivamente. No entanto, na maior parte dos casos estes parâmetros ainda não estão definidos, mesmo que as plantas tenham apresentado resultados positivos, tanto *in vitro* como *in vivo*, como é o caso do *Allium sativum*, por exemplo. Outros dos extratos de plantas mencionados, como é o exemplo a *Artemisia annua*, são vistos com ponto de partida para a síntese de compostos contra a infeção por *H. pylori*, após purificação da sua substância ativa. Há ainda extratos de plantas citados que apenas atenuam os danos provocados pela bactéria, diminuindo a inflamação, o stress oxidativo ou inibindo uma via carcinogénea, a *Cinnamomum cassia* e a *Byrsonima crassa*, são exemplos destas plantas.

À semelhança do que foi demonstrado nos extratos de plantas, nos óleos essenciais ainda não há dados suficientes que justifiquem a sua recomendação para o tratamento da infeção por *H. pylori*, embora alguns estudos indiquem resultados positivos.

Por fim, conclui-se que são necessários ainda muitos estudos *in vivo* e *in vitro*, bem como ensaios clínicos, para averiguar a eficácia e segurança destes compostos naturais para o tratamento da infeção por *H. pylori*. Sendo que estes, caso sejam utilizados para este fim, na sua generalidade, desempenharam funções de coadjuvantes da terapêutica antimicrobiana, uma vez que a maior parte não inibe totalmente o desenvolvimento da bactéria *H. pylori*.

## Bibliografia

- Abadi A, Rafiei A, Ajami A, et al. 2011. *Helicobacter pylori* homB, but not cagA, is associated with gastric cancer in Iran. *Journal of Clinical Microbiology* 29 (9): 3191–3197
- Abadi A. 2014. Therapy of *Helicobacter pylori*: Present Medley and Future Prospective. *BioMed Research International* 2014 (124607): 1-7
- Abdel-Latif M, Windle H, Homasany B, et al. 2005. Caffeic acid phenethyl ester modulates *Helicobacter pylori*-induced nuclear factor-kappa B and activator protein-1 expression in gastric epithelial cells. *British Journal of Pharmacology* 146: 1139–1147
- Adefuye A, Ndip R. 2013. Phytochemical analysis and antibacterial evaluation of the ethyl acetate extract of the stem bark of *Bridelia micrantha*. *Pharmacognosy Magazine* 9(33):45-50
- Adler I, Muiño A, Aguas S, et al. 2014. *Helicobacter pylori* and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World Journal of Gastroenterology* 20(29): 9922-9935
- Aghili R, Jafarzadeh F, Ghorbani R, et al. 2013. The Association of *Helicobacter pylori* infection with Hashimoto's Thyroiditis. *Acta Medica Iranica* 51(5): 293-296
- Alfizah H, Ramelah M. 2012. Variant of *Helicobacter pylori* cagA proteins induce diferente magnitude of morphological changes in gastric epithelial cells. *Malaysian Journal Pathology* 34 (1): 29-34
- Allahverdiyev A, Bagirova M, Caliskan R, et al. 2015. Isolation and diagnosis of *Helicobacter pylori* by a new method: Microcapillary culture. *World Journal of Gastroenterology* 21(9): 2622-2628
- Alsaimary A, Abdulnbi H, Laibi A, et al. 2012. The occurrence of *Helicobacter pylori* in hydatid liver disease. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2(3): 233-234
- Altemimi H, Brown J, Low K, et al. 2010. *H pylori*-induced thrombocytopenia in a caucasian female: a case report. *BMJ Case Reports* 2010 : 0.1136/bcr.01.2010.2611
- Amin M, Anwar F, Naz F, et al. 2013. Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibition activities of some traditional medicinal plants. *Molecules* 18: 2135-2149
- Asha M, Debraj D, Prashanth D, et al. 2013. *In vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of a flavonoid rich extract of *Glycyrrhiza glabra* and its probable mechanisms of action. *Journal of Ethnopharmacology* 145:581-586
- Atapoor S, Dehkordi F, Rahimi E. 2014. Detection of *Helicobacter pylori* in various types of vegetables and salads. *Jundishapur Journal of Microbiology* 7(5): e10013
- Ayala G, Escobedo-Hinojosa W, Cruz-Herrera C, et al. 2014. Exploring alternative treatments for *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology* 20(6): 1450-1469

- Aziz R, Khalifa M, Sharaf R. 2015. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Journal of Advanced Research* 6: 539–547
- Bae M, Jang S, Lim J, et al. 2014. Protective effect of korean red ginseng extract against *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation in Mongolian gerbils. *Journal of Ginseng Research* 38: 8-15
- Bassi V, Marino G, Iengo A, et al. 2012. Autoimmune thyroid diseases and *Helicobacter pylori* : The correlation is present only in Graves's disease. *World Journal of Gastroenterology* 18(10): 1093-1097
- Biglar M, Soltani K, Nabati F, et al. 2012. A preliminary investigation of the jack-bean urease inhibition by randomly selected traditionally used herbal medicine. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 11 (3): 831-837
- Biglar M, Sufia H, Bagherzadeh K, et al. 2014. Screening of 20 commonly used Iranian traditional medicinal plants against urease. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research* 13: 195-198
- Bimczok D, Smythies L, Waites K, et al. 2013. *H. pylori* Infection inhibits phagocyte clearance of apoptotic gastric epithelial cells. *The Journal of Immunology* 190(12): 6626–6634
- Bisignano C, Filocamo A, Camera E, et al. 2013. Antibacterial activities of almond skins on *cagA*-positive and-negative clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *BMC Microbiology* 13: 103
- Bonacorsi S, Raddi M, Fonseca L et al. 2012. Effect of *Byrsonima crassa* and phenolic constituents on *Helicobacter pylori*-induced neutrophils oxidative burst. *International Journal of Molecular Sciences* 13: 133-141
- Boonyanugomol W, Chomvarin C, Sripa B, et al. 2012. Molecular analysis of *Helicobacter pylori* virulent-associated genes in hepatobiliary patients. *HPB* 14: 754–763
- Bridge D, Merrell D. 2013. Polymorphism in the *Helicobacter pylori* *cagA* and *vacA* toxins and disease. *Gut Microbes* 4(2): 101–117
- Bruscky D, Rocha L, Costa A. 2013. Recidiva de urticária crônica decorrente de reinfecção por *Helicobacter pylori*. *Revista Paulista de Pediatria* 31(2):272-275
- Budzyński J, Kłopocka M. 2014. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology* 20(18): 5212-5225
- Burduk P. 2013. Association between infection of virulence *cagA* gene *Helicobacter pylori* and laryngeal squamous cell carcinoma. *Medical Science Monitor* 19: 584-591
- Cadamuro A, Rossi A, Maniezzo N, et al. 2014. *Helicobacter pylori* infection: Host immune response, implications on gene expression and microRNAs. *World Journal of Gastroenterology* 20(6): 1424-1437
- Campuzano-Maya G. 2014 Hematologic manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology* 20(36): 12818-12838

- Cardaropoli S, Rolfo A, Todros T. 2014. *Helicobacter pylori* and pregnancy-related disorders. *World Journal of Gastroenterology* 20(3): 654-664
- Castillo-Juárez I, Rivero-Cruz F, Celis H, et al. 2007. Anti-*Helicobacter pylori* activity of anacardic acids from *Amphipterygium adstringens*. *Journal of Ethnopharmacology* 114: 72-77
- Chang Y, Jang J, Kim Y, et al. 2015. The effects of broccoli sprout extract containing sulforaphane on lipid peroxidation and infection in the gastric mucosa. *Gut and Liver* 9(4): 486-493
- Chehter E, Bacci M, Fonseca F, et al. 2013. Diagnosis of the infection by the *Helicobacter pylori* through stool examination: Method standardization in adults. *Clinical Biochemistry* 46: 1622-1624
- Copeland C, Stahlfeld K. 2012. Two tall poppies and the discovery of *Helicobacter pylori*. *American College of Surgeons*. 214: 237-241
- Cover T, Peek R. 2013. Diet, microbial virulence, and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Gut Microbes* 4 (6): 482-493
- Coray D, Heinemann J, Tyrer P, et al. 2012. Human lactoferrin increases *Helicobacter pylori* internalisation into AGS cells. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 28:1871-1880
- Cui K, Lu W, Zhu L, et al. 2013. Caffeic acid phenethyl ester (CAPE), an active component of propolis, inhibits *Helicobacter pylori* peptide deformylase activity. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 435: 289-294
- Cwikla C, Schmidt K, Matthias A, et al. 2010. Investigations into the antibacterial activities of phytotherapeutics against *Helicobacter pylori* and *Campylobacter jejuni*. *Phytotherapy Research* 24: 649-656
- Deng B, Li Y, Zhang Y, et al. 2013. *Helicobacter pylori* infection and lung cancer: a review of an emerging hypothesis. *Carcinogenesis* 34 (6): 1189-1195
- Ding S, Goldberg J, Hatakeyama M. 2010. *Helicobacter pylori* infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. *Future Oncology Journal* 6(5): 851-862
- Du Y, Su T, Fan J, et al. 2012. Adjuvant probiotics improve the eradication effect of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection. *World Journal of Gastroenterology* 18(43): 6302-6307
- Dunne C, Dolan B, Clyne M. 2014. Factors that mediate colonization of the human stomach by *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology* 20 (19): 5610 - 5624
- Efrati C, Nicolini G, Cannaviello C, et al. 2012. *Helicobacter pylori* eradication: Sequential therapy and *Lactobacillus reuteri* supplementation. *World Journal of Gastroenterology* 18(43): 6250-6254
- Enomoto S, Yanaoka K, Utsunom H, et al. 2010. Inhibitory effects of Japanese apricot (*Prunus mume* Siebold et Zucc.; *Ume*) on *Helicobacter pylori*-related chronic gastritis. *European Journal of Clinical Nutrition* 64: 714-719

- Eskandarian R, Ghorbani R, Shiyasi M, et al. 2012. Prognostic role of *Helicobacter pylori* infection in acute coronary syndrome: a prospective cohort study. *Cardiovascular Journal of Africa* 23(3): 131-135
- Esmaeili D, A Mobarez, Tohidpour A. 2012. Anti-*Helicobacter Pylori* activities of shoya powder and essential oils of *Thymus Vulgaris* and *Eucalyptus Globulus*. *The Open Microbiology Journal* 6: 65-69
- Filocamo A, Bisignano C, Ferlazzo N, et al. 2015. In vitro effect of bergamot (*Citrus bergamia*) juice against cagA-positive and-negative clinical isolates of *Helicobacter pylori*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 15:256
- Franceschelli S, Pesce M, Vinciguerra I, et al. 2011. Licocalchone-C extracted from *Glycyrrhiza glabra* inhibits lipopolysaccharide-interferon- $\gamma$  inflammation by improving antioxidant conditions and regulating inducible nitric oxide synthase expression. *Molecules* 16: 5720-5734
- Garza-González E, Perez-Perez G, Maldonado-Garza H, et al. 2014. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World Journal of Gastroenterology* 20(6): 1438-1449
- Gaus K, Huang Y, Israel D, et al. 2009. Standardized ginger (*Zingiber officinale*) extract reduces bacterial load and suppresses acute and chronic inflammation in Mongolian gerbils infected with cagA+*Helicobacter pylori*. *Pharmaceutical Biology* 47(1): 92–98
- Goodwin C, Armstrong J, Chilvers T, et al. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* gen. nov. as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. *Respectively Int J Syst Bacteriol* 39:397-405
- Goswami S, Bhakuni R, Chinniah A, et al. 2012. Anti-*Helicobacter pylori* potential of artemisinin and its derivatives. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 56(9): 4594–4607
- Gotteland M, Brunser O, Cruchet S. 2006. Systematic review: are probiotics useful in controlling gastric colonization by *Helicobacter pylori*?. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 23: 1077–1086
- Guzeldag G, Kadioglu L, Mercimek A, et al. 2014. Preliminary examination of herbal extracts on the inhibition of *Helicobacter pylori*. *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines* 11(1):93-96
- Graham D. 2014. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World Journal Gastroenterology* 20(18): 5191-5204
- Goh K, Chan W, Shiota S, et al. 2011. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 16(1): 1–9
- Han Y, Park J, Jeong M, et al. 2015. Dietary, non-microbial intervention to prevent *Helicobacter pylori* associated gastric diseases. *Annals of Translational Medicine* 3(9):122-129
- Harish R, Shivanandappa T. 2010. Hepatoprotective potential of *Decalepis hamiltonii* (Wight and Arn) against carbon tetrachloride-induced hepatic damage in rats. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2(4): 341-345

- Harris P, Smythies L, Smith P, et al. 2013. Role of childhood infection in the sequelae of *H. pylori* disease. *Gut Microbes* 4(6): 426–438
- Hasni S, Ippuito A, Illei G. 2011. *Helicobacter pylori* and autoimmune diseases. *Oral Diseases* 17(7): 621–627
- Hazzit M, Baaliouamer A, Veríssimo A, et al. 2009. Chemical composition and biological activities of Algerian *Thymus*. *Food Chemistry* 116: 714–721
- Horváthová E, Srančíková A, Regendová-Sedláčková E, et al. 2015. Enriching the drinking water of rats with extracts of *Salvia officinalis* and *Thymus vulgaris* increases their resistance to oxidative stress. *Mutagenesis* 00: 1-9
- Howden C, Chei W, Vakil N. 2014. Clinical rationale for confirmation testing after treatment of *Helicobacter pylori* infection: implications of rising antibiotic resistance. *Gastroenterology & Hepatology* 10 (7): 1-20
- Hsieh P, Tsai Y, Chen Y, et al. 2012. Eradication of *Helicobacter pylori* infection by the probiotic strains *Lactobacillus johnsonii* MH-68 and *L. salivarius* ssp. *salicinius* AP-32. *Helicobacter* 17: 466–477
- Huang M, Yao P, Chang M, et al. 2015. Identification of anti-inflammatory fractions of *Geranium wilfordii* using tumor necrosis factor-alpha as a drug target on Herbochip® – an array-based high throughput screening platform. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 15: 146
- Inoue I, Kato J, Tam H, et al. 2014. *Helicobacter pylori* -related chronic gastritis as a risk factor for colonic neoplasms. *World Journal of Gastroenterology* 20(6): 1485-1492
- Jeon C, Haan M, Cheng C, et al. 2012. *Helicobacter pylori* infection is associated with an increased rate of Diabetes. *Diabetes Care* 35: 520-525
- Jeong H, Hong H, Kim Y, et al. 2015. Quantification of maltol in Korean ginseng (*Panax ginseng*) products by high-performance liquid chromatography-diode array detector. *Pharmacognosy Magazine* 11(43): 657-664
- Jung J, Bae K, Jeong C. 2013. Anti-*Helicobacter pylori* and antiulcerogenic activities of the root cortex of *Paeonia suffruticosa*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 36(10): 1535–1539
- Jung J, Choi J, Jeong C. 2014. Inhibitory activities of palmatine from *Coptis chinensis* against *Helicobacter pylori* and gastric damage. *Toxicology Research* 30(1): 45-48
- Kariya S, Okamo M, Nishizaki K. 2014. An association between *Helicobacter pylori* and upper respiratory tract disease: Fact or fiction? *World Journal Gastroenterology* 20(6): 1470-1484
- Kim J, Kim M, Yoon Y, et al. 2014. Use of selected lactic acid bacteria in the eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Microbiology* 52(11): 955-962
- Kim S, Ruiz V, Carroll J, et al. 2011. *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastric cancer and gastric lymphoma. *Cancer Lett* 305(2): 228–238
- Kim S, Sierra R, McGee D et al. 2012. Transcriptional profiling of gastric epithelial cells

- infected with wild type or arginase-deficient *Helicobacter pylori*. BMC Microbiology 12: 175
- Kushima H, Nishijima C, Rodrigues C, et al. 2009. *Davilla elliptica* and *Davilla nitida*: Gastroprotective, anti-inflammatory immunomodulatory and anti-*Helicobacter pylori* action. Journal of Ethnopharmacology 123: 430–438
- Kusters J, Vliet A, Kuipers E. 2006. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. Clinical Microbiology Reviews. 19: 449–490
- Kutlubay Z, Zara T, Engin B, et al. 2014. *Helicobacter pylori* infection and skin disorders. Hong Kong Medical Journal 20(4): 317-324
- Kuwana M. 2014. *Helicobacter pylori* -associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. World Journal of Gastroenterology 20(3): 714-723
- Lai C, Fang S, Rao Y, et al. 2008. Inhibition of *Helicobacter pylori*-induced inflammation in human gastric epithelial AGS cells by *Phyllanthus urinaria* extracts. Journal of Ethnopharmacology 118: 522-526
- Lamb A, Chen L. 2013. Role of the *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in the development of gastric cancer. J Cell Biochem 114(3):491-497
- Lankarani K, Ravanbod M, Aflaki E, et al. 2014. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Behcet's disease. BMC Gastroenterology 14:58
- Lebwohl B, Blaser M, Ludvigsson J, et al. 2013. Decreased risk of celiac disease in patients with *Helicobacter pylori* colonization. American Journal of Epidemiology 178 (12): 1721-1730
- Lee H, Song H, Lee H, et al. 2014. Growth inhibitory, bactericidal, and morphostructural effects of dehydrocostus lactone from *Magnolia sieboldii* leaves on antibiotic-susceptible and –resistant strains of *Helicobacter pylori*. PLoS ONE 9(4): e95530
- Lemos L, Martins T, Tanajura G, et al. 2012. Evaluation of antiulcer activity of chromanone fraction from *Calophyllum brasiliense* Camb. Journal of Ethnopharmacology 14: 432-439
- Li M, Shen Z, Li Y. 2013. Potential role of *Helicobacter pylori* infection in nonalcoholic fatty liver disease. World Journal of Gastroenterology 19(41): 7024-7031
- Liao H, Dong W, Shi X, et al. 2012. Analysis and comparison of the active components and antioxidant activities of extracts from *Abelmoschus esculentus* L. Pharmacognosy Magazine 8(30): 156-161
- Liao Y, Rao Y, Tzeng Y. 2012. Aqueous extract of *Anisomeles indica* and its purified compound exerts anti-metastatic activity through inhibition of NF- $\kappa$ B/AP-1 dependent MMP-9 activation in human breast cancer MCF-7 cells. Food and Chemical Toxicology 50: 2930-2936
- Lien H, Wang C, Chang H, et al. 2013. Bioevaluation of *Anisomeles indica* extracts and their inhibitory effects on *Helicobacter pylori*-mediated inflammation. Journal of Ethnopharmacology 45: 397-401

- Lima Z, Santos R, Torres T, et al. 2008. *Byrsonima fagifolia*: An integrative study to validate the gastroprotective, healing, antidiarrheal, antimicrobial and mutagenic action. *Journal of Ethnopharmacology* 120: 149–160
- Lopes A, Vale F, Oleastro M. 2014. *Helicobacter pylori* infection - recent developments in diagnosis. *World Journal Of Gastroenterology* 20(28): 9299-9313
- Magen E, Delgado J. 2014. *Helicobacter pylori* and skin autoimmune diseases. *World Journal of Gastroenterology* 20(6): 1510-1516
- Mahmoud L, Ghozzi H, Hakim A, et al. 2011. *Helicobacter pylori* associated with chronic urticaria. *Journal of Infection in Developing Countries* 5(8):596-598
- Malabade R, Taranalli A. 2015. *Calotropis procera*: A potential cognition enhancer in scopolamine and electroconvulsive shock-induced amnesia in rats. *Indian Journal of Pharmacology*. 47(4): 419-424
- Malfertheiner P, Megraud F, O’Morain C, et al. 2012. Management of *Helicobacter pylori* infection- the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 61:646-664
- Malnick S, Melzer E, Attali M, et al. 2014. *Helicobacter pylori* : Friend or foe?. *World Journal of Gastroenterology* 20: 8979-8985
- Mario F, Aragona G, Bo N, et al. 2006. Bovine lactoferrin for *Helicobacter pylori* eradication: an open, randomized, multicentre study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 23: 1235–1240
- Matsushima M, Suzuki T, Masui A, et al. 2008. Growth inhibitory action of cranberry on *Helicobacter pylori*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23(2): S175–S180
- Mehling H, Busjahn A. 2013. Non-Viable *Lactobacillus reuteri* DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to *Helicobacter pylori* Control in Humans. *Nutrients* 5: 3062-3073
- Messing J, Niehues M, Shevtsova A, et al. 2014. Antiadhesive properties of arabinogalactan protein from *Ribes nigrum* seeds against bacterial adhesion of *Helicobacter pylori*. *Molecules* 19: 3696-3717
- Messing J, Thöle C, Niehues M, et al. 2014. Antiadhesive properties of *Abelmoschus esculentus* (Okra) immature fruit extract against *Helicobacter pylori* adhesion. *PLoS ONE* 9(1): e84836
- Miguel G, Faleiro L, Cavaleiro C, et al. 2008. Susceptibility of *Helicobacter pylori* to Essential Oil of *Dittrichia viscosa* subsp. *revolute*. *Phytotherapy Research* 22: 259–263
- Mirmiran P, Bahadoran Z, Golzarand M, et al. 2014. A comparative study of broccoli sprouts poder and standard triple therapy on cardiovascular risk factors following *H.pylori* eradication: a randomized clinical trial in patients with type 2 diabetes. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 13: 64
- Mobley H, Mendz G, Hazzel S. *Helicobacter pylori* Physiology and Genetics. Washigton (DC). ASM Press. 2001.

- Moleiro F, Andreo M, Santos R, et al. 2009. *Mouriri elliptica*: Validation of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* effects. *Journal of Ethnopharmacology* 123: 359-368
- Monzón H, Forné M, Esteve M, et al. 2013. *Helicobacter pylori* infection as a cause of iron deficiency anaemia of unknown origin. *World Journal of Gastroenterology* 19(26): 4166-4171
- Moraes T, Rodrigues C, Kushima H, et al. 2008. *Hancornia speciosa*: Indications of gastroprotective, healing and anti-*Helicobacter pylori* actions. *Journal of Ethnopharmacology* 120: 161-168
- Muhammad J, Zaidi S, Shaharyar S, et al. 2015. Anti-inflammatory effect of cinnamaldehyde in *Helicobacter pylori* induced gastric inflammation. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 38: 109–115
- Nakamura S, Matsumoto T. 2013. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Recent progress in pathogenesis and management. *World Journal of Gastroenterology* 19(45): 8181-8187
- Nanjundaiah S, Annaiah H, Dharmesh S. 2011. Gastroprotective Effect of Ginger Rhizome (*Zingiber officinale*) Extract: Role of Gallic Acid and Cinnamic Acid in H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase/*H. pylori* Inhibition and Anti-Oxidative Mechanism. *Hindawi Publishing Corporation* 2011 (249487): 1-13
- Navarro-Rodriguez T, Silva F, Barbuti R, et al. 2013. Association of a probiotic to a *Helicobacter pylori* eradication regimen does not increase efficacy or decreases the adverse effects of the treatment: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC Gastroenterology*. 13: 46
- NCBI. *Helicobacter pylori*. 2015. Disponível na internet em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi>. Acedido em: 30 março de 2015
- Ngan L, Moon J, Shibamoto T, et al. 2012. Growth-inhibiting, bactericidal, and urease inhibitory effects of *Paeonia lactiflora* root constituents and related compounds on antibiotic-susceptible and -resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60: 9062–9073
- Njume C, Afolayan A, Clarke A, et al. 2011. Crude ethanolic extracts of *Garcinia kola* seeds heckel (Guttiferae) prolong the lag phase of *Helicobacter pylori*: inhibitory and bactericidal potential. *Journal of Medicinal Food* 14: 822–827
- Njume C, Afolayan A, Ndip R. 2011. Preliminary phytochemical screening and *in vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of acetone and aqueous extracts of the stem bark of *Sclerocarya birrea* (Anacardiaceae). *Archives of Medical Research* 42: 252-257
- Njume C, Afolayan A, Samie A, et al. 2011. Inhibitory and bactericidal potential of crude acetone extracts of *Combretum molle* (Combretaceae) on drug-resistant strains of *Helicobacter pylori*. *Journal of Health, Population and Nutrition* 29(5):438-445
- Njume C, Jide A, Ndip R. 2011. Aqueous and organic solvent-extracts of selected south african medicinal plants possess antimicrobial activity against drug-resistant

- strains of *Helicobacter pylori*: inhibitory and bactericidal potential. International Journal of Molecular Sciences 12: 5652-5665
- Nontakham J, Charoenram N, Upamai W, et al. 2013. Anti-*Helicobacter pylori* xanthenes of *Garcinia fusca*. Archives of Pharmacal Research 266: 4
- Nopo-Olazabal C, Condori J, Nopo-Olazabal L, et al. 2014. Differential induction of antioxidant stilbenoids in hairy roots of *Vitis rotundifolia* treated with methyl jasmonate and hydrogen peroxide. Plant Physiology and Biochemistry 74: 50-69
- Nweneka C, Prentice A. 2011. *Helicobacter pylori* infection and circulating ghrelin levels - A systematic review. BMC Gastroenterology 11:7
- O’Gara E, Maslin D, Nevill A, et al. 2008. The effect of simulated gastric environments on the anti-*Helicobacter* activity of garlic oil. Journal of Applied Microbiology 104: 1324–1331
- Okeleye B, Bessong P, Ndip R. 2011. Preliminary phytochemical screening and *in vitro* anti-*Helicobacter pylori* activity of extracts of the stem bark of *Bridelia micrantha* (Hochst., Baill., Euphorbiaceae). Molecules 16: 6193-6205
- Olbermann P, Josenhans C, Moodley Y, et al. 2010. A global overview of the genetic and functional diversity in the *Helicobacter pylori* cag p athogenicity island. PLoS Genet 6(8): e1001069
- Pacifico L, Anania C, Osborn J, et al. 2010. Consequences of *Helicobacter pylori* infection in children. World Journal of Gastroenterology 16(41): 5181-5194
- Pacifico L, Osborn J, Bonci E, et al. 2014. Probiotics for the treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. World Journal of Gastroenterology 20(3): 673-683
- Pacifico L, Osborn J, Tromba V, et al. 2014. *Helicobacter pylori* infection and extragastric disorders in children: A critical update. World Journal of Gastroenterology 20(6): 1379-1401
- Pajares J, Gisbert J. 2006. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. Revista española de enfermedades digestivas 98: 770-785
- Pandey A, Tripachi S, Mahata S, et al. 2014. Carcinogenic *Helicobacter pylori* in gastric pre-cancer and cancer lesions: Association with tobacco-chewing. World Journal of Gastroenterology 20(22): 6860-6868
- Papamichael K, Konstantopoulos P, Mantzaris G. 2014. *Helicobacter pylori* infection and inflammatory bowel disease: Is there a link? World Journal of Gastroenterology 20(21): 6374-6385
- Park J, Hahm K, Kwon S, et al. 2013. The anti-inflammatory effects of acidic polysaccharide from *Artemisia capillaris* on *Helicobacter pylori* infection. Journal of Cancer Prevention 18(2): 161-168
- Park J, Koo J. 2014. *Helicobacter pylori* infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. World Journal of Gastroenterology 20(11): 2751-2759
- Patel S, Pratap C, Jain A, et al. 2014. Diagnosis of *Helicobacter pylori* : What should be the gold standard? World Journal of Gastroenterology 20(36): 12847-12859

- Peleteiro B, Bastos A, Ferro A, et al. 2014. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: a systematic review of studies with national coverage. *Digestive Diseases and Sciences* 14: 3063
- Pereira M, Medeiros J. 2014. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World Journal of Gastroenterology* 20(3): 684-698
- Pereira W, Ferraz M, Zabaglia L, et al. 2014. Association among *H. pylori* virulence markers dupA, cagA and vacA in Brazilian patients. *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases* 20: 1
- Pilotto A, Franceschi M. 2014. *Helicobacter pylori* infection in older people. *World Journal of Gastroenterology* 20(21): 6364-6373
- Pincok S. 2005. Nobel Prize winners Robin Warren and Barry Marshall. *The Lancet*. 366: 1429
- Polat F, Polat S. 2012. The effect of *Helicobacter Pylori* on gastroesophageal reflux disease. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons* 16: 260-263
- Quílez A, Berenguer B, Gilardoni G, et al. 2010. Anti-secretory, anti-inflammatory and anti-*Helicobacter pylori* activities of several fractions isolated from *Piper carpunya* Ruiz & Pav. *Journal of Ethnopharmacology* 128: 583-589
- Ramírez-León A, Barajas-Martinez H, Flores-Torales E, et al. 2013. Immunostimulating effect of aqueous extract of *Amphypterygium adstringens* on immune cellular response in immunosuppressed mice. *African Journal of Traditional, Complementary, and Alternative Medicines*. 10(1): 35-39
- Rehman S, Ashfaq U, Riaz S, et al. 2011. Antiviral activity of *Acacia nilotica* against Hepatitis C Virus in liver infected cells. *Virology Journal* 8:220
- Risch H, Lu L, Kidd M, et al. 2014. *Helicobacter pylori* seropositivities and risk of pancreatic carcinoma. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 23(1): 172-178
- Rubenstein J, Inadomi J, Scheiman J, et al. 2014. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 12(2): 239-245
- Saivoshi F, Taghikhani A, Malekzadeh R, et al. 2013. The Role of mother's oral and vaginal yeasts in transmission of *Helicobacter Pylori* to Neonates. *Archives of Iranian Medicine* 16(5): 288-294
- Salama N, Hartung M, Müller A. 2013. Life in the human stomach: persistence strategies of the bacterial pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature Reviews Microbiology* 11: 385-399
- Salem E, Yar T, Bamosa A, et al. 2010. Comparative study of *Nigella sativa* and triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *The Saudi Journal of Gastroenterology* 16(3) :207-214
- Sarandy M, Novaes R, Matta S, et al. 2015. Ointment of *Brassica oleracea* var. capitata Matures the Extracellular Matrix in Skin Wounds of Wistar Rats. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2015: 919342

- Schlautman B, Fajardo D, Bougie T, et al. 2015. Development and validation of 697 novel polymorphic genomic and EST-SSR markers in the american cranberry (*Vaccinium macrocarpon* Ait.). *Molecules* 20: 2001-2013
- Sekiguchi H, Irie K, Marakami A. 2010. Suppression of CD74 expression and *Helicobacter pylori* adhesion by auraptene targeting serum starvation-activated ERK1/2 in NCI-N87 gastric carcinoma cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 74(5): 1018-1024
- Selgrad M, Malfertheiner P. 2008. New strategies for *Helicobacter pylori* eradication. *Current Opinion in Pharmacology* 8: 593–597
- Shiota S. 2011. The relationship between *Helicobacter pylori* infection and Alzheimer's disease in Japan. *Journal of Neurology* 258(8): 1460–1463
- Sidahmed H, Azizan A, Mohan S, et al. 2013. Gastroprotective effect of desmosdumotin C isolated from *Mitrella kentii* against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhage in rats: possible involvement of glutathione, heat-shock protein-70, sulfhydryl compounds, nitric oxide, and anti-*Helicobacter pylori* activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13:183
- Siva R, Birring S, Berry M, et al. 2013. Peptic ulceration, *Helicobacter pylori* seropositivity and chronic obstructive pulmonary disease. *APSR Respiratory* 18: 728– 731
- Scott D, Marcus E, Wen Y, et al. 2007. Gene expression in vivo shows that *Helicobacter pylori* colonizes an acidic niche on the gastric surface. *PNAS* 104 (17): 7235–7240
- Smyk D, Koutsoumpas A, Mytilinaiou M, et al. 2014. *Helicobacter pylori* and autoimmune disease: Cause or bystander. *World Journal of Gastroenterology* 20(3): 613-629
- Solnick J, O'Rourke J, Vandamme P et al. 2006. The Genus *Helicobacter*. *Prokaryotes* 7: 139-177
- Souza M, Beserra A, Martins D, et al. 2009. *In vitro* and *in vivo* anti-*Helicobacter pylori* activity of *Calophyllum brasiliense* Camb. *Journal of Ethnopharmacology* 123: 452–458
- Srikanta B, Nayaka M, Dharmesh S. 2011. Inhibition of *Helicobacter pylori* growth and its cytotoxicity by 2-hydroxy 4-methoxy benzaldehyde of *Decalepis hamiltonii* (Wight & Arn); a new functional attribute. *Biochimie* 93: 678-688
- Suzuki R, Shiota S, Yamaoka Y, et al. 2012. Molecular epidemiology, population genetics, and pathogenic role of *Helicobacter pylori*. *Infect Genet Evol.* 12(2): 203–213
- Takeuchi H, Trang V, Morimoto N, et al. 2014. Natural products and food components with anti- *Helicobacter pylori* activities. *World Journal of Gastroenterology* 20(27): 8971-8978
- Talaei R, Souod N, Momtaz H, et al. 2015. Milk of livestock as a possible transmission route of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Bench* 8(1): S30-S36

- Testerman T, Morris J. 2014. Beyond the stomach: An updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World Journal of Gastroenterology* 20(36): 12781-12808
- Tharmalingam N, Kim S, Park M, et al. 2014. Inhibitory effect of piperine on *Helicobacter pylori* growth and adhesion to gastric adenocarcinoma cells. *Infectious Agents and Cancer* 9: 43
- Vafaeimanesh J, Hejazi S, Damanpak V, et al. 2014. Association of *Helicobacter pylori* Infection with coronary artery disease: Is *Helicobacter pylori* a Risk Factor? *The Scientific World Journal* 2014: 1-6
- Vale F, Oleastro M. 2014. Overview of the phytomedicine approaches against *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology* 20(19): 5594-5609
- Valliani A, Khan F, Ahmed B, et al. 2013. Factors Associated with *Helicobacter Pylori* Infection, Results from a Developing Country- Pakistan. *Asian Pacific journal of cancer prevention* 14 (1): 53-56
- Vega A, Wendel G, Maria A, et al. 2009. Antimicrobial activity of *Artemisia douglasiana* and dehydroleucodine against *Helicobacter pylori*. *Journal of Ethnopharmacology* 124 653–655
- Vitor J, Vale F. 2011. Alternative therapies for *Helicobacter pylori*: probiotics and phytomedicine. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 63: 153–164
- Watari J, Chen N, Amenta P, et al. 2014. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World Journal of Gastroenterology* 20(18): 5461-5473
- Wang B, Lv Z, Wang Y, et al. 2014. Standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in China: A meta-analysis. *World Journal Gastroenterology* 20(40): 14973-14985
- Wang Y, Huang Y. 2014. Effect of *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium bifidum* supplementation to standard triple therapy on *Helicobacter pylori* eradication and dynamic changes in intestinal flora. *World Journal of Microbiology and Biotechnology* 30:847–853
- Wang Y, Li W, Wu D, et al. 2011. *In vitro* activity of 2-methoxy-1,4-naphthoquinone and stigmasta-7,22-diene-3 $\beta$ -ol from *Impatiens balsamina* L. against multiple antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Hindawi Publishing Corporation* 2011 (704721): 1-8
- Wei L, Yu L, Xue-zhi Z, et al. 2013. *In vitro* bactericidal activity of Jinghua Weikang Capsule and its individual herb *Chenopodium ambrosioides* L. against antibiotic-resistant *Helicobacter pylori*. *Chinese Journal of Integrative Medicine* 19(1): 54-57
- Wittschier N, Faller G, Hensel A. 2009. Aqueous extracts and polysaccharides from Liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.) inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa. *Journal of Ethnopharmacology* 125: 218–223
- Wong F, Rayner-Hartley E, Bryne M, et al. 2014. Extraintestinal manifestations of *Helicobacter pylori* : A concise review. *World Journal of Gastroenterology* 20(34): 11950-11961

- Wroblewski L, Peek R, Wilson K. 2010. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical Microbiological Review* 23: 713-739
- Yadav S, Sah A, Jha R, et al. 2013. Turmeric (curcumin) remedies gastroprotective action. *Pharmacognosy Reviews*. 7(13):42-46
- Yanaka A, Fahey J, Fukumoto A, et al. 2009. Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in *Helicobacter pylori*-infected mice and humans. *Cancer Prevention Research* 2(4): 353-360
- Yang J, Lu C, Lin C. 2014. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. *World Journal of Gastroenterology* 20(18): 5283-5293
- Ye H, Liu Y, Li N, et al. 2015. Anti-*Helicobacter pylori* activities of *Chenopodium ambrosioides* L. *in vitro* and *in vivo*. *World Journal of Gastroenterology* 21(14): 4178-4183
- Yuan Y, Wu Q, Cheng G, et al. 2015. Recombinant human lactoferrin enhances the efficacy of triple therapy in mice infected with *Helicobacter pylori*. *International Journal of Molecular Medicine* 36: 363-368
- Zaidi S, Muhammad J, Shahryar S, et al. 2012. Anti-inflammatory and cytoprotective effects of selected Pakistani medicinal plants in *Helicobacter pylori*-infected gastric epithelial cells. *Journal of Ethnopharmacology* 141: 403-410
- Zhang C, Wang L, Wei K, et al. 2014. Development and characterization of single nucleotide polymorphism markers in *Camellia sinensis* (Theaceae). *Genetics and Molecular Research* 13 (3): 5822-5831
- Zhang M, Zhou Y, Li X, et al. 2014. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in elderly people in the Beijing region, China. *World Journal of Gastroenterology* 20(13): 3635-3639
- Zhang S, Mo F, Luo Z, et al. 2015. Flavonoid glycosides of *Polygonum capitatum* protect against inflammation associated with *Helicobacter pylori* infection. *PLoS ONE* 10(5): e0126584
- Zhang S, Zhong B, Chao K, et al. 2011. Role of *Helicobacter* Species in Chinese Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Clinical Microbiology* 49(5): 1987-1989
- Zhang X, Gu H, Li X, et al. 2013. Anti-*Helicobacter pylori* compounds from the ethanol extracts of *Geranium wilfordii*. *Journal of Ethnopharmacology* 147: 204-207