

Avanços no tratamento da bactéria *Helicobacter pylori* (HP)

Advances in the treatment of bacteria *Helicobacter pylori* (HP)

MOYSES MINCIS¹, RICARDO MINCIS², RODRIGO MINCIS³

RESUMO

Vários são os esquemas para o tratamento da bactéria HP, sendo o mais utilizado o "esquema triplice". Este compreende IBP (inibidor de bomba de prótons) + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1000 mg, todos duas vezes ao dia, durante mais comumente em 7 dias. Os índices de erradicação são de 80%, aproximadamente. Quando necessário, a amoxicilina pode ser substituída por tetraciclina. A combinação do "esquema triplice" com azitromicina não aumenta a eficácia do tratamento anti-*Helicobacter pylori*, mas poderia diminuir os seus efeitos colaterais. O "esquema quádruplo" compreende IBP, 2x ao dia, sais de bismuto 120 mg, 4x ao dia, tetraciclina 500 mg, 4x ao dia, durante 10 a 14 dias. O "esquema levofloxacina" consta da combinação de levofloxacina 250 mg + amoxicilina 1.000 mg + IBP dose usual, duas vezes ao dia, durante 10 a 14 dias. Os probióticos atuam como bactericida, antioxidante e anti-inflamatório. O "tratamento sequencial" foi utilizado segundo o esquema pantoprazol 40 mg + amoxicilina 1.000 mg, duas vezes ao dia durante 5 dias, seguidos de pantoprazol 40 mg + claritromicina 500 mg + tinidazol 500 mg durante 5 dias.

No II Consenso Brasileiro (2004) foram sugeridos, além do "esquema triplice", dois outros: 1. IBP, uma vez ao dia, claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, furazolidona 200 mg, duas vezes ao dia; e 2. IBP uma vez ao dia, furazolidona 200 mg três vezes ao dia, tetraciclina 500 mg quatro vezes ao dia (7 dias). Há também "esquema de curta duração", administrando claritromicina 400 mg ao dia, com furazolidona 200 mg ao dia, durante uma semana. Há ainda "esquema alternativo" com três medicamentos: subcitrato de bismuto 480 mg ao dia, com tetraciclina 2g

ao dia e tinidazol 1g ao dia por 7 dias. Diante várias opções para o tratamento, sugere-se uma sequência na indicação dos esquemas para o tratamento da bactéria. Deve-se iniciar o tratamento com "esquema triplice". Se não houver erradicação do HP, indica-se o "esquema quádruplo". Se houver insucesso com este, indica-se o "esquema levofloxacina". Os probióticos poderiam ser indicados após o insucesso de esquema terapêutico anti-*Helicobacter pylori*. A indicação de outro esquema terapêutico mencionado dependerá do estudo e da análise de cada caso individualmente. Para saber se existe a bactéria e se houve erradicação do HP, o exame deve ser realizado 30 dias após o término do tratamento.

Unitermos: *Helicobacter pylori*, Gastrite Crônica, Câncer Gástrico.

SUMMARY

There are several ways to treat HP bacteria, and the most common is "triple therapy". This is comprised of: PPI (potassium pump inhibitor) + 500mg of clarithromycin + 1000 mg of amoxicillin, all of them twice a day, most commonly during 7 days. Indexes of eradication are approximately 80 %. When needed, amoxicillin can be replaced by tetracycline. The combination of azithromycin in triple therapy does not increase the efficacy of treatment against *Helicobacter pylori*, but it could diminish its side effects. The "quadruple therapy" comprises: PPI twice a day and 120mg of bismut salts four times a days, during ten to fourteen days. The "levofloxacin therapy" is done with the combination of 250mg of levofloxacin + 1000mg of amoxicillin + usual dose of PPI, twice a day, during then to fourteen days. Probiotics act as an antioxidant bactericide and anti-inflammatory. The

1. Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP - SP - Brasil. 2. Mestre Professor da Disciplina de Gastroenterologia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos - FCMS - SP - Brasil. 3. Acadêmico do Centro Universitário São Camilo - SP - Brasil. **Endereço para correspondência:** Prof. Dr. Moyses Mincis - Rua Baronesa de Itú, 821- CEP 01231-001 - São Paulo - Brasil/ e-mail: zincale@uol.com.br - **Recebido em:** 03/02/11. **Aprovação em:** 24/03/11.

"sequence therapy" was used according to the following: 40mg of pantoprazole + 100mg of amoxicillin, twice a day for five days, then 40mg of pantoprazole + 500mg of clarithromycin + 500mg of tinidazole for five days.

At II Brazilian Consensus (2004), two other treatments were suggested: 1) PPI, once a day, 500mg of clarithromycin twice a day, 200mg of furazolidone twice a day; and 2) PPI, once a day, 200mg of furazolidone, three times a day, 500mg of tetracycline four times a days (treatment lasting for seven days). There is also a "short duration therapy", with the administration of 400mg of clarithromycin, with 200mg of furazolidone, both once a day, during one week. There is still an alternative treatment with three drugs: 480mg of bismuth subcitrate with 2g of tetracycline and 1g of tinidazole, all once a day, for seven days. In face of these many options, it is suggest the indication of a sequence of therapies for treatment against this bacteria. First, the "triple therapy" must be used. If HP is not eliminated, then the "quadruple therapy" is indicated. If success is not achieved with it, then "levofloxacin therapy" is indicated. Probiotics could be indicated after unsuccessful use of these therapies against *Helicobacter pylori*. The indication of another therapy will depend on study and analysis of each case individually. To know if the bacteria persist, or if HP bacteria were eradicated, the exam must be repeated 30 days after the ending of the treatment against *Helicobacter pylori*.

Keywords: *Helicobacter pylori*, Chronic Gastritis, Gastric Cancer.

INTRODUÇÃO

A Gastroenterologia moderna nasceu no dia 06 de junho de 1822, quando o Dr. William Beaumont, tratando ferimento do paciente Aléxis St. Martin, necessitou deixar o estômago exposto através da parede abdominal. As clássicas experiências realizadas por Beaumont demonstraram a presença do ácido hidroclorídrico no suco gástrico, estabeleceram a íntima correlação entre o estado emocional, secreção e digestão gástricas, delinearam detalhes da atividade motora do estômago e, de certo modo, abriram as fronteiras para as pesquisas em fisiologia do aparelho digestivo.

Em 1902, William Bayliss e Ernest Starling demonstraram que uma substância química - a secretina - era capaz de estimular a secreção da glândula pancreática, independentemente da estimulação através dos nervos (invalidando a teoria pavloviana, segundo a qual os nervos eram os únicos reguladores da secreção gastrointestinal).

Assim, de certo modo, a Endocrinologia nasceu como "filha" da Gastroenterologia.

Em 1904, John Edkins demonstrou a presença, na mucosa antral, de uma substância que estimulava a produção de ácido pelo estômago, à qual denominou gastrina. Muitos outros hormônios que atuam na função gastrointestinal foram posteriormente descritos.

Entre muitas outras contribuições para o estudo dos mecanismos envolvidos em doenças do trato digestivo, merece ser salientada a pesquisa de Dragsted e Owens que seccionaram os nervos vagos para o tratamento da úlcera péptica. Em 1934, Minot, Murphy e Whipple receberam o Prêmio Nobel por terem descoberto que a administração de vitamina B12 pode curar uma doença, até então fatal - a anemia perniciosa.

Em 1965, B. S. Blumberg e cols. demonstraram a existência do antígeno Austrália (AgHbs), descoberta fundamental para o estudo diagnóstico das hepatites virais. Por causa dessa importante contribuição, esses autores receberam, em 1976, o Prêmio Nobel. Muitas outras contribuições para o desenvolvimento da gastroenterologia moderna foram naturalmente surgindo no decorrer dos anos.

Entretanto merece destaque muito especial a "revolução" no diagnóstico e na terapêutica proporcionada pela endoscopia digestiva e pelos métodos diagnósticos por imagem. Mas um dos mais importantes avanços em gastroenterologia foi, indubitavelmente, a redescoberta, em 1983, por Warren e Marshall, da bactéria *Helicobacter pylori* (HP)¹.

Há um século aproximadamente já havia sido descrita a presença de bactérias espiraladas no estômago não tendo sido, entretanto, identificadas e cultivadas. Denominadas inicialmente como *Campylobacter pyloridis*, por apresentar algumas características do gênero *Campylobacter*, foi posteriormente reconhecida que a designação da espécie estava gramaticamente incorreta, sendo mudada para *Campylobacter pylori*. Em 1989 foi demonstrado que o organismo não possuía características ultra-estruturais, sequência DNA, propriedades bioquímicas e enzimáticas, entre outras, próprias do gênero *Campylobacter*, sendo então definido um novo gênero, o *Helicobacter pylori*². É considerada a bactéria de maior prevalência em todo o mundo. Cerca de 50% da população mundial é portadora dessa bactéria e, no Brasil, a prevalência da infecção é de, aproximadamente, 60%. A HP estaria associada principalmente com gastrites (100% dos casos), úlcera duodenal (90% - 95%), úlcera gástrica (60% - 80%), linfoma gástrico tipo MALT (90%) e carcinoma gástrico (70%).

Outras associações ainda não confirmadas: dispepsia funcional, doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e diversas manifestações extradigestivas (entre as quais doença coronariana, câncer da vesícula biliar, doença vascular cerebral e urticária crônica). Há controvérsias quanto à associação HP e dispepsia funcional (dispepsia não-ulcerosa). Em revisão sistemática, os autores concluíram que a erradicação de HP proporcionou efeito estatisticamente discreto na dispepsia funcional³.

DIAGNÓSTICOS

A confirmação da presença de HP pode ser baseada em testes utilizados sem exame endoscópico e em testes realizados durante exame endoscópico (Quadro 1).

Quadro 1

Sem exame endoscópico
Teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 ou 14
Testes sorológicos
Determinação de antígeno fecal
Testes moleculares
Durante exame endoscópico
Teste da urease
Histologia
Cultura

TRATAMENTO

Quem deve ser tratado?

Segundo o Consenso Europeu (Consenso de Maastrich), as indicações para o tratamento anti-*Helicobacter pylori* podem ser classificadas em: 1. Fortemente recomendadas (úlceras pépticas, linfoma MALT, gastrite atrófica, pós-ressecção de câncer gástrico, familiares de primeiro grau de paciente com câncer gástrico e desejo do paciente, após consulta com o médico); 2. Aconselhável: dispepsia funcional e doença do refluxo gastroesofágico; e 3. Incerta: doença cardiovascular, na qual outros fatores de risco não foram identificados, da mesma forma em pacientes com anemia e trombocitopenia, após propedêutica adequada. Em revisão sistemática, alguns autores concluíram que portadores de HP assintomáticos,

sem doença, não devem ser submetidos ao tratamento anti-*Helicobacter pylori* pois poderia desencadear doença do esôfago⁴.

Como tratar - Tratamento anti-*Helicobacter pylori*

Esquema Triplice – vem sendo utilizado em todo o mundo⁵: omeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, rabeprazol 20 mg ou esomeprazol 40 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1.000 mg, todos, duas vezes ao dia⁶ durante 7 ou 14 dias. Verificou-se que a inclusão de azitromicina no esquema triplice reduz os efeitos colaterais⁷. Em revisão sistemática, os autores concluíram que o tratamento de uma a duas semanas para a erradicação da bactéria é terapêutica eficaz na úlcera péptica⁸. Verificou-se também em revisão sistemática que a erradicação do HP para a prevenção de recidiva de úlcera hemorrágica é mais eficaz que o uso de anti-secretores gástricos⁹.

Os índices de erradicação pelo esquema triplice são de, aproximadamente, 80%, sendo geralmente bem tolerado e com poucos efeitos colaterais. A eficácia deste esquema foi demonstrada em importante estudo multicêntrico¹⁰. Quando necessário, a amoxicilina pode ser substituída por outro antibiótico nos pacientes alérgicos à penicilina. Nesses casos, a melhor opção é a tetraciclina.

Em nosso meio, a resistência para a claritromicina e a amoxicilina não parece ser muito importante. Quando não ocorre erradicação com o “esquema triplice”, é indicado o “esquema quádruplo”: IBP (2 x dia), sais de bismuto 120 mg (4 x dia), tetraciclina 500 mg (4 x dia) durante 10 a 14 dias. Se houver insucesso com este, está indicado o seguinte esquema: levofloxacina 250 mg + amoxicilina 1.000 mg + IBP dose usual, 2 vezes por dia, durante 10 a 14 dias.

Por ocasião do Congresso DDW (*Digestive Disease Week*), realizado em Washington DC, em 2007, foram apresentados vários trabalhos com o “esquema levofloxacina”, cujos resultados mencionavam índices de erradicação de 70% - 80% dos casos. Os efeitos colaterais são pequenos, embora já tenham ocorrido casos de hepatotoxicidade e ocasionalmente rápido desenvolvimento de resistência à levofloxacina.

Várias são as causas da ineficácia do tratamento da HP, sendo especialmente importante a resistência aos antibióticos¹³⁻⁵. A associação de probióticos diminui a intensidade de colonização de HP. Os probióticos exercem ação bactericida porque produzem ácidos orgânicos e bacteriocinas que interferem na adesão do HP às células epiteliais. Esses medicamentos apresentam também propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias capazes de estabilizar e diminuir a inflamação da mucosa gástrica. A administração

de probióticos poderia reduzir a inflamação por exercer efeitos benéficos sobre a disfunção das células epiteliais e do sistema imune que constituem a base da inflamação. Os probióticos, embora úteis, não podem substituir o tratamento convencional^{16,17}.

O tratamento "sequencial" foi mais eficaz que o "esquema triplice" e utilizaram: pantoprazol 40 mg + amoxicilina 1.000 mg duas vezes ao dia durante 5 dias seguidos de pantoprazol 40 mg + claritromicina 500 mg + tinidazol 500 mg durante 5 dias^{18,19}. Estes medicamentos poderiam ser dados simultaneamente, com bons resultados, segundo um trabalho²⁰.

A furazolidona é uma excelente opção em que o uso do metronidazol ou amoxicilina deve ser evitado. É particularmente útil em população de baixa renda. Vários trabalhos verificam que a furazolidona, em associação com outros agentes anti-*H. pylori*, foi eficaz no tratamento²¹⁻²³ - mais recentemente tem sido utilizada, como medicamento de terceira linha, quando há falha terapêutica^{24,25}.

No II Consenso Brasileiro (2004) foram sugeridos além do "esquema triplice", 2 outros esquemas: 1) IBP 1 x dia, claritromicina 500 mg, 2 x dia, furazolidona 200 mg, 2 x dia (7 dias); 2) IBP 1 x dia, furazolidona 200 mg; 3 x dia, tetraciclina 500 mg, 4 x dia (7 dias). Em estudo recente verificou-se que o esquema de "curta duração", administrando claritromicina 400 mg/dia, com furazolidona durante uma semana, com duas semanas de amoxicilina, omeprazol e subcitrato de bismuto, foi bom esquema para a erradicação de HP²⁶.

Em vista da falta de resposta adequada como mencionado em muitos casos, outras opções terapêuticas se tornam às vezes necessárias²⁷. Verificou-se que a associação de omeprazol, moxifloxacina e rifabutina, com duração de uma semana, foi eficaz no tratamento de HP resistente à metronidazol e à claritromicina²⁸. Em outro estudo, a associação de rifabutina e furazolidona proporcionou erradicação em cerca de 60% dos casos²⁹. A erradicação da bactéria poderia aumentar o apetite e facilitar o surgimento da obesidade³⁰⁻³². Mas a erradicação mencionada poderia evitar, em alguns casos, o surgimento de processos alérgicos³³⁻³⁵.

Embora haja na literatura longa lista de doenças, inclusive neurológicas, dermatológicas e até mentais³⁶, há somente duas com evidência convincente de associação com a bactéria HP: púrpura trombocítica idiopática^{37,38} e anemia por deficiência de ferro^{39,40}.

Vários trabalhos experimentais e em humanos voluntários foram desenvolvidos para estudo da vacina anti-*H. pylori*. As pesquisas (em humanos) acham-se na fase I. Nos primeiros testes, a vacina se mostrou segura e imunogênica.

Para a conclusão com relação ao seu uso, futuros ensaios clínicos são necessários⁴¹⁻⁴³.

REFERÊNCIAS

- Warren JR, Marshall BJ. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983; 1: 1273-5.
- Mincis M. *Helicobacter pylori*: vinte anos após sua redescoberta. *Rev. Bras. Med* 2003; 60:97-100.
- Moayyedi P, Soo S, Deeks, JJ, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non ulcer dyspepsia. *The Cochrane Library* 2009, Issue 1 (Review).
- Dorer MS, Talarico S, Salama NR. *Helicobacter pylori* 's unconventional Role in Health and disease. *Genomics of Emerging infectious disease. PloS Collection* 2009; 5:1-6.
- Mincis M. Úlcera Péptica gastroduodenal. In Mincis M. *Gastroenterologia & Hepatologia*. 4º Ed. São Paulo, Casa Leitura Médica 2008; 403-414.
- Kenneth, Mc Coll. *Helicobacter pylori* Infection. *N. Engl J Med* 2010; 362:1597-604.
- Agah S, Shazad B, Abbaszade B. Comparison of Azitromycin and Metronidazole in a quadruple – Therapy Regimen for *Helicobacter pylori* Eradication in Dyspepsia. *Saudi J Gastroenterol* 2009; 15:225-8.
- Gisbert J P, Gisbert J L, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue Therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure a 10-yearsimple –centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:346-354.
- Gisbert J P, Korrani S, Carballo F, Calvet X, Gené E, Domínguez-Muñoz E. *Helicobacter pylori* eradication therapy VS. anti secretory non- eradication therapy (with or without long-term maintenance anti secretory therapy for the prevention of recurrent bleeding) from peptic ulcer. *The Cochrane Library* 2010, Issue 2 (Review).
- Lind T, Zanten SV, Unge P, Spiller R, Bayerdorffer E, O'Morain C et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapy combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter* 1996; 1: 138-44.
- Sun O, Liang X, Zheng Q, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. High efficacy of 14-day, triple therapy-based bismuth-containing quadruple therapy for initial *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2010; 15:233-238.
- Saad RJ, Sehoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin- based triple therapy versus bismuth based quadruple for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta –analysis. *Am J Gastroenterol* 2006; 201: 488-498.
- Selgrad M, Kandueski A, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* diagnosis and treatment. *Curr Opin Gastroenterol* 2009; 25:549-556.
- Francesco V, Zullo A, Ierardi E, Gioglio F, Perna F, Hassan C et al. Phenotypic and genotypic *Helicobacter pylori* clarithromycin resistance and therapeutic outcome benefits and limits. *J Antimicrob. Chemother*: 2010; 65: 327-332.
- Graham DY, Fischbach V. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut* 2010; 59: 1143-1153.
- Franceschi F, Cazzato A, Nista EC, Scarpellini E, Roccarina D, Gigante G et al. Role of probiotics in patients with *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2007; 12: (Suppl 2): 59-63.
- Cindoruk M, Erkan G, Karakan T, Dursun A, Unal S. Efficacy and safety on *Saccharomyces boulardii* in the 14- day triple anti-*Helicobacter pylori* therapy: a prospective randomized placebo-controlled double blind study. *Helicobacter* 2007; 12: 309-16.
- Gatta L, Vakili N, Leandro G, Di Mario, F, Vaira D. Sequential therapy of triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta analysis in adults and children. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3069-3079.
- Sirimontaporn N, Thang- Ngam D, Tumwasom S, Mahachai V, Ten-day sequential therapy of *Helicobacter pylori* infection in Thailand.

- Am J Gastroenterol 2010; 105: 1071-1075.
20. Essa S, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four drug, three antibiotic, nonbismuth-containing concomitant therapy versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter* 2009; 14:109-118.
 21. Dani R, Queiroz DM, Dias MGM, Magalhães LCR, Mendes GS, Moreira LS et al. Omeprazole clarithromycin and furazolidone for eradication of *Helicobacter pylori* in patients with duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1647-52.
 22. Coelho LGV, Vieira W, Passos M, Chausson Y, Castro FJ, Franco J et al. Azitromycin, furazolidone and omeprazole: a promising low dose short-term, anti- *Helicobacter pylori* triple therapy. *GED* 2002;21:117-122.
 23. Silva FM, Eisig JN, Chehter EZ, Silva JJ, Laudanna AA. Omeprazole, furazolidone, and tetracycline an eradication treatment for resistant *H. pylori* Brazilian patients with peptic ulcer disease. *Rev Hosp Clin Fac Med São Paulo* 2002;57:205-8.
 24. Cheng H, Hu FL. Furazolidone, amoxicillin, bismuth and rabeprazole quadruple rescue therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol* 2009; 21:15,860-4.
 25. Ablas Z, Yakoob J, Abed S, Jafri W, Islam M, Azam Z et al. Furazolidone, co-amoxiclav colloidal bismuth subcitrate and esomeprazole for patients who failed to eradicate *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1953-7.
 26. Hasan SR, Valid V, Reza PM, Roham SR. Short- duration furazolidone in combination with amoxicillin, bismuth subcitrate, and omeprazole for eradication of *Helicobacter pylori*. *Saudi J Gastroenterol* 2010; 16:14-18.
 27. Chey W D, Wang B C. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-1825.
 28. Michik S, Schneider-Brachert W, Kirs C, Morgan A, Madisch D, Kuhlisch E, et al. One-week, one daily triple therapy with omeprazol, moxifloxacin and rifabutin for eradication of persistent *Helicobacter pylori* resistant for both metronidazol and clarithromycin. *Helicobacter* 2008; 13: 69-74.
 29. Quasin A, Sebastian S, Thornton O, Dobson M, Mc Loughlin R, Buckley M et al. Rifabutindard first and second-line eradication attempts in dyspepsia patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 1:21:91-6.
 30. Lee ES, Yoon YS, Park CY, Kim HS, Um TH, Baik HW et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases Ghrelin m R N A Expression in the Gastric Mucosa. *J Korean Med Sci* 2010;25:265-71.
 31. Weigt J, Malfertheiner P. Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake. *Curr Opin Metab Care* 2009;12:522-525.
 32. Tatsuguchi A, Miyake K, Gudis K, Futagami S, Tsukui T, Wada K et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection on ghrelin expression in human gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2121-2127.
 33. Reibman J, Marmor M, Filner J, Fernandez-Beros ME, Rogers L, Perez-Perez GI et al. Asthma in inversely associated with *Helicobacter pylori* status in an urban population. *PLoS One* 2008;3: e 4060.
 34. Chen Y, Blaser M J. Inverse associations of *Helicobacter pylori* with asthma and allergy. *Arch Intern Med* 2007;167:821-827.
 35. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut* 2008; 57:561-567.
 36. Pellicano R, Franceschi F, Saracco G, Fagoonee S, Roccarina D, Gasbarrini A. *Helicobacter* and extragastric diseases. *Helicobacter* 2009;14(Suppl 1):58-68.
 37. Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352:878.
 38. Ferrara M, Capozzi L, Russo R. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology* 2009; 14: 282-285.
 39. Huang X, Qu X, Yan W, Huang Y, Cai M, Hu B et al. Iron deficiency anaemia can be improved after eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgrad Med J* 2010; 86:272-278.
 40. Wenzhen Y, Yumin L, Kehu Y, Bin M, Quanlin G, Donghai W et al. Iron deficiency anaemia in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis of randomized controlled trials. *Scand J Gastroenterol* 2010; 45:665-676.
 41. Graham DY, Opekun AR, Osato MS, El Zimaity HM, Lee CK, Yamada Y, et al. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut* 2004; 53:1235-43.
 42. Malfertheiner P, Schultze V, Rosenkranz B, Kaufmann SHE, Ultrichs T, Novicki D et al. Safety and immunogenicity of an intra muscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology* 2008; 135:787-95.
 43. Del Giudice G, Malfertheiner, Rappuoli R. Development of vaccine against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev Vaccines* 2009; 8: 1037-1049.