

# HELICOBACTER PYLORI, ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES E ALTERAÇÕES GASTRO-DUODENAIS

A. VASCONCELOS TEIXEIRA

Serviço de Medicina 1, Unidade de Gastreenterologia. Hospital de S. João. Faculdade de Medicina do Porto. Porto

## RESUMO

O autor discute as possíveis alterações entre os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e o *Helicobacter pylori* (Hp) no desencadear de lesões gastroduodenais. No estado actual do conhecimento, os AINEs não parecem influenciar a prevalência de infecção pelo Hp e este não parece influenciar o desenvolvimento e o grau das lesões induzidas pelos AINEs.

## SUMMARY

### **Helicobacter Pylory, non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastroduodenal lesions**

The author discusses the possible interactions between non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and *Helicobacter pylori* (Hp) which may play an important role in the unleashing of gastroduodenal lesions. To our knowledge, AINEs have no influence on the prevalence of infection by Hp and the latter does not seem to influence the development and intensity of the lesions caused by NSAIDs.

## INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* (Hp) constitui a causa *major* de gastrite crónica activa (tipo B), desempenha um papel importante na patogénese da úlcera péptica, nomeadamente da úlcera duodenal (UD), em relação com duodenite activa e metaplasia gástrica<sup>1</sup>, e pode promover o desenvolvimento do cancro gástrico em certos indivíduos<sup>2-9</sup>. Esta bactéria, gram negativa e flagelada (4 a 6 flagelos unipolares), está presente em 90%-100% dos doentes com UD, e a sua erradicação (2 testes negativos para o Hp, um mês após ter terminado um período de tratamento) reduz significativamente as recorrências da UD<sup>10-13</sup>. A ausência de HP na UD é pois excepcional, devendo neste caso serem pesquisadas outras causas como o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e/ou antibióticos, doença de Crohn ou síndrome de Zollinger-Ellison<sup>14,15</sup>. Na ausência destas causas é de admitir uma base genética<sup>16</sup>.

A associação com a úlcera gástrica (UG) é menos significativa, verificando-se que 70-90% dos doentes estão infectados com o Hp<sup>3</sup>. É de admitir que na UG, de carácter multifactorial, outras causas desempenhem um papel patogénico importante<sup>17</sup>, contrariamente ao verificado na UD.

A aquisição do Hp na infância, rara nos países Ocidentais e muito frequente nos países em desenvolvimento (20-50% aos 5 anos, 87% aos 20 anos) é um factor importante na patogénese do cancro gástrico<sup>18</sup>. Sabe-se que a gastrite crónica desempenha um papel importante na patogénese da doença ulcerosa péptica<sup>1</sup> e do carcinoma gástrico<sup>19</sup>.

Alterações gastro-intestinais constituem um efeito lateral frequente dos AINEs<sup>20,21</sup>. Estes fármacos podem induzir úlceras *de novo* ou exacerbarem lesões pré-existentes. Em tratamentos de longa duração a prevalência de erosões gástricas será de 40-50% (*point prevalence*), não ultrapassando os 15%-20% para a UG<sup>22,23</sup>.

Embora os AINEs estejam mais frequentemente associados com a UG do que com a UD<sup>24</sup>, a sua administração aumenta a incidência e o risco de complicações em ambas as úlceras<sup>21,25</sup>, verificando-se fraca correlação entre o quadro clínico e os achados endoscópicos<sup>26</sup>.

O perfil dos doentes em risco de desenvolverem gastropatia pelos AINEs, não foi ainda completamente definido. Doentes com história de úlcera péptica estarão certamente no grupo de risco. No entanto muitos doentes sem este antecedente exibem também alterações gastro-duodenais com o uso de AINEs<sup>24</sup>, o que pode ser devido à infecção pelo Hp<sup>27</sup>.

A gastropatia pelos AINEs e a gastrite pelo Hp têm características comuns: predomínio das lesões no antro, aumento da frequência com a idade e envolvimento dos neutrófilos na patogénese da lesão gástrica<sup>28-30</sup>.

Pode afirmar-se que o Hp e os AINEs são os dois factores exógenos mais importantes da doença ulcerosa péptica e que as úlceras são muito pouco frequentes na sua ausência<sup>31,32</sup>.

Laine et al<sup>17</sup> questionam as diferentes possibilidades de interacção entre o Hp e os AINEs:

- Os AINEs influenciam a prevalência da infecção pelo Hp ou os efeitos desta bactéria (gastrite, úlcera) na mucosa gástrica, em termos macroscópicos e microscópicos?
- A infecção prévia pelo Hp constitui factor de risco no desencadear da gastroduodenopatia pelos AINEs?
- Os AINEs e o Hp causam UG e/ou UD por mecanismo(s) idêntico(s)?

### AINEs e prevalência de infecção pelo *H. Pylori*

A prevalência do Hp<sup>33,34</sup> em doentes submetidos a tratamentos pelos AINEs varia, segundo diferentes autores, entre 22%<sup>35</sup> e 63%<sup>36</sup>. Uma vez que a prevalência do Hp é influenciada por múltiplos factores, como a idade, a área geográfica e o estado socio-económico, são necessários adequados grupos de controle no sentido de uma avaliação clara da prevalência do Hp em consumidores e não consumidores de AINEs. Por outro lado, a duração da administração dos AINEs e o tipo de esquema terapêutico adoptado (mono ou politerapia) são factores importantes a considerar.

Em relação à colonização gástrica pelo Hp, os AINEs podem ter um efeito protector ao reduzirem a incidência da infecção pelo Hp, um efeito permissivo, ou não terem qualquer efeito.

Caselli et al<sup>37</sup>, semelhante ao verificado por outros autores<sup>38-40</sup>, referem redução da gastrite histológica e redução ou ausência (com o ácido acetilossalicílico-ASS) de *Campilobacter pylori* em doentes com artrite reumatoide (AR) em tratamento com AINEs e um predomínio da úlcera gástrica neste grupo de doentes, em relação com os controlos, onde predominava a UD.

Verificou-se redução da gastroagressividade dos AINEs com a associação de um fármaco de 2ª linha, como os sais de ouro<sup>26</sup>, e foi demonstrada, *in vitro*, actividade anti-Hp dos sais de ouro, 30 vezes superior ao bismuto<sup>41</sup>, e inibição da actividade ureásica<sup>42</sup>.

Estudos serológicos recentes evidenciaram resultados contraditórios quanto à prevalência do Hp em doentes reumáticos tratados com sais de ouro: Gubbins et al<sup>43</sup> verificaram que a seroprevalência para o Hp não é afectada pelos sais de ouro, enquanto no trabalho de Yu et al<sup>44</sup> o uso de sais de ouro reduziu a colonização do Hp na mucosa gastroduodenal. Taha et al<sup>45</sup> avaliaram a prevalência do Hp (histologia e cultura) e da úlcera péptica (endoscopia: úlceras/erosões) em 85 doentes portadores de AR submetidos a tratamentos prolongados (> 6 meses) com diferentes AINEs (n = 3), AINEs associados a sulfasalazina (n = 27) ou aos sais de ouro (n = 27). Verificaram redução significativa (p < 0,05) da prevalência do Hp nos doentes submetidos a tratamento com sais de ouro, e ausência de UD neste grupo de doentes. Segundo os autores este facto, a ser confirmado, poderá ter implicações terapêuticas.

Heresbach et al<sup>27</sup> verificaram aumento da prevalência de infecção pelo Hp nos consumidores de AINEs com lesões gastroduodenais, (não descrevem qual o tipo) comparativamente aos que não apresentavam essas lesões (37% vs 11%, P < 0,02). Referem, ainda, que a frequência de infecção pelo Hp aumenta significativamente com a gravidade da gastropatia.

No entanto, em muitos outros trabalhos, não foi verificado que a administração de AINEs influencie a prevalência do Hp<sup>28, 33-35,43,46-49</sup>.

Recentemente, Taha et al<sup>50</sup>, avaliaram e compararam a eficácia de 4 testes serológicos (Pyloriset latex, Helico-G, Biolab Malakit, Bio-Rad GAP test) em 124 doentes tratados (n=64) e não tratados (n=60) com AINEs. Verificaram que a especialidade dos testes é menor em presença destes fármacos, o que pode falsear os resultados, explicar discrepâncias entre diferentes estudos e retirar algum valor aos testes serológicos, como alternativa à endoscopia no diagnóstico e manuseamento das úlceras associadas ao Hp<sup>51</sup>. Igualmente a idade, os achados histológicos, o tipo do antigénio do Hp testado, a natureza dinâmica da infecção e a não execução correcta da técnica de serotipagem, influenciam a acuidade dos testes serológicos para o Hp.

Outros factores, como o tabaco<sup>31,47</sup>, o álcool<sup>52,53</sup> e o refluxo duodeno-gástrico<sup>54,55</sup> poderão influenciar também a prevalência do Hp.

Martin et al<sup>31</sup> sugerem que o tabaco pode aumentar o risco de formação de úlceras em doentes Hp+ (37% vs 29%, p < 0,01), o que não foi verificado por Schubert et al<sup>47</sup>. O álcool, semelhantemente ao observado com os AINEs, não induz resposta inflamatória significativa<sup>52,53</sup> e não parece afectar a gastrite induzida pelo Hp. Foi sugerido que o refluxo do conteúdo duodenal diminui a infecção pelo Hp<sup>54,55</sup>.

### O *H. Pylori* como factor de risco da gastropatia pelos AINEs

Martin et al<sup>31</sup> verificaram o aumento do risco de ulceração gástrica nos doentes Hp+ submetidos a tratamento com AINEs, contrariamente ao observado nos Hp-. O Hp teria um efeito aditivo para a UG (como o tabaco nos

indivíduos serologicamente positivo, e um efeito protector no tocante à UD.

Foi demonstrada, *in vitro*, interacção entre um filtrado de cultura de Hp e a indometacina, com diminuição da viabilidade da mucosa antral<sup>56</sup> o que sugere uma relação sinérgica entre o Hp e os AINEs como causa de lesão da mucosa.

Heresbach et al<sup>27</sup> verificaram que a infecção pelo Hp estava associada com gastrite crónica activa. Sugerem que o Hp constitui factor de risco da gastropatia induzida pelos AINEs e que a sua erradicação terá um efeito profilático desta gastropatia.

Jones et al<sup>34</sup>, verificaram que os doentes com artrite reumatóide e serologia positiva para o Hp referem, com mais frequência, intolerância gastrointestinal aos AINEs do que os Hp negativos (45% vs 10%). Esta maior prevalência de sintomas dispépticos nos doentes Hp+, embora negadas por uns<sup>28,33,57,58</sup> é referida por outros autores<sup>46,59,60</sup>, não se associando necessariamente com agravamento da gastropatia subjacente<sup>59</sup>. O agravamento dos sintomas dispépticos seria explicada, pelo menos em parte, pelo aumento na síntese de PGE<sub>2</sub> em presença de AINs<sup>60</sup>. Este aumento na síntese da PGs poderia explicar também uma redução das lesões *minor*, o que é referido por Graham et al<sup>33</sup>.

Os doentes Hp+ poderão estar mais sujeitos a desenvolverem UG se ingerirem AINEs, uma vez que a UG ocorre raramente no vasto universo de indivíduos Hp+, mas surge em cerca de 15% dos consumidores de AINEs<sup>22</sup>.

A evidência serológica de Hp constituirá mais um factor de risco (história prévia de doença ulcerosa, > 60 anos, hábitos tabágicos) no tocante ao desencadear da intolerância aos AINEs e, em menor grau, de gastropatia.

Em contraste com o anteriormente referido, Loeb et al<sup>28</sup> verificaram em 50 doentes com AR activa submetidos a tratamento de longa duração (> 6 meses) com AINEs, que a infecção pelo Hp (diagnosticada por histologia, cultura, e teste de urease) não tem relação com a gravidade das lesões endoscópicas, nem com a sintomatologia induzidas pelos AINEs.

Igualmente outros autores, em doentes reumáticos ou em voluntários saudáveis<sup>33,35,39,57,61,62</sup>, não verificaram correlação entre a presença de Hp e a intolerância e/ou lesão gastroduodenal pelos AINEs.

Mais recentemente, Schubert et al<sup>47</sup>, num estudo prospectivo englobando 1088 doentes, verificaram não existir interacção entre o Hp e os AINEs. O Hp estava associado com risco acrescido de UD e UG. O AAS aumentou o risco de UG, independentemente da idade, enquanto os AINEs-não-AAS aumentaram o risco de UG em doentes com mais de 55 anos, de raça branca e com história anterior de úlcera péptica.

Henriksson et al<sup>63</sup> afirmaram que embora o Hp não constitua um factor *major* no desenvolvimento da lesão gastroduodenal pelos AINEs<sup>28,62</sup> é admissível que a relação entre a infecção pelo Hp, grupo sanguíneo O e úlcera péptica, possa identificar uma subpopulação de doentes com AR que estarão em risco de desenvolverem ulceração pelos AINEs.

No momento presente, não parece existir evidência suficiente de que o Hp predisponha ou agrave as lesões

induzidas (factor de risco) pelos AINEs, embora não se possa afastar a hipótese de algum efeito aditivo.

### Patogenese da agressão pelos AINEs e pelo Hp

Os AINEs causam alterações macroscópicas (petéquias, erosões, úlceras) e histológicas (hemorragia subepitelial, erosões, alterações epiteliais) bem conhecidas. Contrariamente ao verificado com o Hp, não se verifica aumento do infiltrado inflamatório<sup>61,64</sup>.

Laine et al<sup>39</sup> verificaram, em 19 doentes úlcera gástrica *de novo* associada aos AINEs, menor prevalência de Hp (53% vs 83%) e menor gastrite histológico do que em 36 doentes com UG não associada aos AINEs. A gastrite correlacionou-se com a presença do Hp mas não com a ingestão de AINEs, o que foi verificado por outros autores<sup>32,37</sup>.

Em biópsias gástricas, o infiltrado inflamatório revelou-se predominantemente linfocítico nos países desenvolvidos, e rico em neutrófilos nos países em desenvolvimento, neste caso como resultado de reinfecções frequentes pelo Hp<sup>65</sup>.

Os trabalhos de McDonald et al<sup>66</sup> e de Hamilton et al<sup>67</sup>, nos quais o AAS aparece associado a ausência de gastrite histológica em doentes com UG, podem ser hoje reavaliados à luz dos conhecimentos actuais sobre a relação do Hp com a gastrite histológica e a úlcera péptica.

Segundo Goodwin<sup>68</sup>, o Hp contribui para a lesão gastroduodenal, alterando a defesa mucosa local (hipótese do *leaking roof*). Contrariamente, Levi et al<sup>69</sup> sugerem que o Hp aumenta a libertação de gastrina antral, com o consequente aumento da acidez gástrica e lesão gastroduodenal (hipótese da *gastrin-link*).

No estudo de Laine<sup>39</sup> foram identificados 6 doentes Hp negativos e sem história de uso de AINEs, o que leva a admitir a existência de um outro mecanismo patogénico diferente dos anteriores.

Parece pois poder admitir-se que os AINEs induzem úlcera por um mecanismo independente do Hp e da gastrite histológica por ele induzida, embora seja admissível uma interacção entre estes dois factores, no desencadear da doença ulcerosa péptica<sup>1,70</sup> particularmente em grupos de risco<sup>63</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. TAHA AS, DAHILL S, NAKSHAHENDI I, LEE FD, STURROCK RD, RUSELL RI: Duodenal histology, ulceration, and Helicobacter pylori in presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993; 34: 1162-6
2. GRAHAM DY: Campilobacter pylori and peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 1989; 96 (suppl): 615-25
3. MOSS S, CALAM J: Helicobacter pylori and peptic ulcers: the present position. *Gut* 1992; 33: 289-92
4. ROBERT ME, WEINSTEIN WM: Helicobacter pylori-associated gastric pathology. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 59-72
5. DOOLEY CP: Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease. *Curr Opin Gastroen* 1993; 9: 112-7
6. GOODWIN CS: The Sydney system: microbial gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 235-7
7. O'CONNOR HL: Eradication of Helicobacter pylori: therapies and clinical implications. *Postgrad Med J* 1992; 68: 549-57
8. SIPPONEN P, KEKKI M, SIJURALA M: The Sydney system: epidemiology and natural history of chronic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 244-55

9. MARSHALL BJ: *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994; 98: S116-S128
10. PATCHETT S, BEATTIE SRW, LEE E, KEANE C, O'MORAIN C: *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer recurrence. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 24-27
11. SLOANE R, COHEN H: Common-sense management of *Helicobacter pylori* - associated gastroduodenal disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 199-206
12. MISIEWICZ JJ: *Helicobacter pylori* and the medical management of peptic ulcer. *Arq. Hepato-Gastro Port* 1992; 1: 203-8
13. GRAHAM DY, LEW GM, KLEIN PD et al: Effect of treatment of *Helicobacter pylori* infection on the long-term recurrence of gastric or duodenal ulcer. A randomised, controlled study. *Ann Intern Med* 1992; 116: 705-8
14. BORODY TJ, GEORGE LL, BRANDL S et al: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1154-7
15. NENSY YM, SHURBERT TT, BOLOGNA SD, MA CK: *Helicobacter pylori*-negative duodenal ulcer. *Am J Med* 1991; 91: 15-18
16. MC COLL KEL, EL-NUJUMIR AM, CHITTAGALLER RS et al: A study of the pathogenesis of *Helicobacter pylori* negative chronic duodenal ulceration. *Gut* 1993; 34: 762-8
17. LAINE L: *Helicobacter pylori*, gastric ulcer, and agents noxious to the gastric mucosa. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 117-25
18. GRAHAM D, KLEIN PD, EVANS DG et al: *Helicobacter pylori* epidemiology relationship to gastric cancer and the role of infants in transmission. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 4 (suppl 1) S1-S6
19. PARSONNET J, VANDERSTEEN D, GOATES J et al: *Helicobacter pylori* infection in intestinal and-diffuse-type gastric adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640-3
20. FRIES JF, MILLER SR, SPITZ PW, WILLIAMS CA, HUBERT HP: Toward an epidemiology of gastropathy associated with non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Gastroenterology* 1989; 96: 647-55
21. HOLLANDER D: Gastrointestinal complication of non-steroidal anti-inflammatory drugs. First United European Gastroenterology Week. Athens, Greece. Lectures 1992; 13-22
22. LARKI EN, SMTITH JL, LIDSKY MD et al: Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic non-steroidal anti-inflammatory drug use. *Am J Gastroenterol* 1987; 82: 1158-8
23. SILVOSO GR, IVEY KJ, BUTT JH et al: Incidence of gastric lesions in patient with rheumatic disease on chronic aspirin therapy. *Ann Intern Med* 1979; 91: 517-20
24. SOLL AH, WEINSTEIN WM, KURATZ J, MCCARTHY D: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and peptic ulcer disease. *Ann Internal Med* 1991; 114: 307-19
25. MCCARTHY DM: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced ulcers: management by traditional therapies. *Gastroenterology* 1989; 96: 662-74
26. TAHA AS, CAPELL HA, STURROCK RD et al: Non-steroidal peptic damage in rheumatoid patients receiving second-line drugs. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1588-91
27. HERESBACH D, RAOUL JL, BRUTAGNE JF et al: *Helicobacter pylori*: a risk and severity factor of non-steroidal anti-inflammatory drugs induced gastropathy. *Gut* 1992; 33: 1608-11
28. LOEB DS, TALLEY NJ, AHLQUIST DA, CARPENTER HA, ZINSMEISTER AR: Long-term non-steroidal anti-inflammatory drug use and gastroduodenal injury: the role of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 1992; 102: 1899-905
29. DUNN B: Pathogenic mechanisms of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22: 43-57
30. WALLACE JL: Non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy and cytoprotection: pathogenesis and mechanisms re-examined. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27 (Suppl 192): 3-8
31. MARTIN DF, MONTGOMERY E, DOBELL AS, PATRISSI JA, PEURA DA: *Campylobacter pylori*, NSAIDs, and smoking: risk factors for peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 1268-72
32. SHALLCROSS TM, RATHBONE BJ, WYATT JI, HEATLEY RV: *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis and peptic ulceration in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4: 515-22
33. GRAHAM DY, LIDSKY MD, COX AM, et al: Long-term non-steroidal anti-inflammatory drug use and *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1991; 100: 1653-7
34. JONES STM, CLAGUE RB, ELDRIDGE J, JONES DM: Serological evidence of infection with *Helicobacter pylori* may predict gastrointestinal intolerance to non-steroid anti-inflammatory drugs (NSAID) treatment in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 16-20
35. LOEB D, AHLQUIST D, CARPENTER H, TALLEY N: Role of *Helicobacter pylori* in non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastroduodenopathy (abstract) *Am J Gastroenterol* 1990; 85: A54
36. MAXTON DG, SRIVASTAVA ED, WHORWERLL PJ, JONES DM: Do non-steroidal anti-inflammatory drugs or smoking predispose to *Helicobacter pylori* infection? *Postgrad Med J* 1990; 66: 717-9
37. CASELLI M, PAZZI P, LACORTE R, ALEOTTI A, TREVISANI L, STABELLINI G: *Campylobacter*-like organisms, non-steroidal anti-inflammatory drugs and gastric lesions in patients with rheumatoid arthritis. *Digestion* 1989; 44: 101-4
38. TAHA AS, NAKSHABENDI I, LEE FD, STURROCK RD, RUSSEL RI: Chemical gastritis and *Helicobacter pylori* related gastritis in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs-comparison and correlation with peptic ulceration. *J Clin Pathol* 1992; 45: 135-9
39. LAINE L, MARIN-SORENSEN M, WEINSTEIN WN: Non-steroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcers do not require *Helicobacter pylori* for their development. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1398-1402
40. INGLEHART IW, EDLOW DW, MILLS L JR, MORRISON SA, HOEHLBERG MC: The presence of *Campylobacter pylori* in non-steroidal anti-inflammatory drug associated gastritis. *J Rheumatol* 1989; 16: 599-603
41. BARGA LL, SAROSIEK J, MARSHALL B et al: A new potential drug for the treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1990; 98: A25
42. SAROSIEK J, ROCHE JK, MCCALLUM RW et al: Urease-gold sodium thiomalate complex in inhibition of urease activity. *Gastroenterology* 1990; 98: A119
43. GUBBINS GP, SGHUBERT TT, ATTANASIO F et al: Gold and the seroprevalence of *Helicobacter pylori* in rheumatoid arthritis patients. *Gastroenterology* 1991; 100: A76
44. YU ZJ, SAROSIEK J, FENY T et al: Colonization of gastroduodenal mucosa with *Helicobacter pylori* in patients with rheumatoid arthritis during treatment with gold compounds. *Gastroenterology* 1991; 100: A190
45. TAHA AS, STURROCK RD, RUSSEL RI: *Helicobacter pylori* and peptic ulcers in rheumatoid arthritis patients receiving gold, sulfasalazine, and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 1732-5
46. UPADHYAY R, HOWATSON A, MCKINLAY A, DANESH BJZ, STURROCK RD, RUSSEL RI: *Campylobacter pylori* associated Gastritis in patients with rheumatoid arthritis taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Br J Rheumatol* 1988; 27: 113-6
47. SCHUBERT TT, BOLOGNA SD, NENSEY Y, SCHUBERT AB, MASCHA EJ, MA CK: Ulcer risk factors: interactions between *Helicobacter pylori* infection, non-steroidal use, and age. *Am J Med* 1993; 94: 413-8
48. SHALLCROSS TM, RATHBONE BJ, WYATT JI, HEATLEY RU: *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis and peptic ulcerations in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4: 515-22
49. GRAHAM DY, MALATY HM, EVANS DJ JR, EVANS DY, KLEIN PD, ADAM E: Epidemiology of *Helicobacter pylori* in an asymptomatic population in the United States. Effect of age, race and socioeconomic status. *Gastroenterology* 1991; 100: 1495-501
50. TAHA AS, REID J, BOOTHMANN P, GEMMELL CG, LEE FD, STURROCK RD, RUSSEL RI: Serological diagnosis of *Helicobacter pylori* - evaluation of four tests in the presence or absence of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut* 1993; 34: 461-5
51. GRAHAM DY: *Helicobacter pylori* and the endoscopist: whether to diagnose. *Gastrointestinal Endoscopy* 1991; 37: 577-9
52. UPPAL R, LATEEF SK, KORSTEN MA et al: Chronic alcoholic gastritis: Roles of alcohol and *Helicobacter pylori*. *Arch Intern Med* 1991; 151: 760-4
53. LAINE L, MARIN-SORENSEN M, WEINSTEIN: *Campylobacter pylori* in alcoholic hemorrhagic gastritis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 677-80
54. O'CONNOR HJ, NEWBOLD KM, ALEXANDRE-WILLIAMS J et al: Effect of roux-em-y biliary diversion on *Campylobacter pylori*. *Gastroenterology* 1989; 97: 958-64
55. OFFERHAUS GJA, RIEV PNMA, JANSEN JBMJ et al: Prospective comparative study of the influence of post operative reflux on gastric mucosal histology and *Campylobacter pylori* infection. *Gut* 1989; 30: 1552-7
56. TAHA AS, KELLY RW, GEMMEL GG, LEE FD, RUSSELL RI: The interaction between *Helicobacter pylori* culture filtrate and indomethacin: effects on the integrity of human gastric antral mucosa and its prostaglandin E2 production in vitro. *Aliment Pharmacol Therap* 1990; 4: 265-74

57. GUBBINS GP, SCHUBERT TT, ATTANASIO F, LUBETSKY M, PEREZ-PEREZ GI, BLASER MJ: Helicobacter pylori seroprevalence in patients with rheumatoid arthritis. effect on non-steroidal anti-inflammatory drugs and gold compounds. Am J Med 1992; 93: 412-8
58. DOUB A, MORRIS A: Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced dyspepsia - is Campylobacter pylori implicated? Br J Rheumatol 1988; 27: 110-2
59. GOGGIN PM, COLLINS DA, JAZNAWI RP et al: Prevalence of Helicobacter pylori infection and its effect on symptoms and non-steroidal anti-inflammatory drug induced gastrointestinal damage in patients with rheumatoid arthritis. GUT 1993; 34: 1677-80
60. HUDSON N, BALSITIS M, FILIPOWICZ F, HAWKEY CJ: Effect of Helicobacter pylori colonisation on gastric mucosal synthesis in patients taking non-steroidal anti-inflammatory drugs. Gut 1993; 34: 784-51
61. PETERSON W, LEE E, FELDMAN: Relationship between Campylobacter pylori and gastritis in healthy humans after administration of placebo or indomethacin. Gastroenterology 1988; 95: 1185-1197
62. LANZA FL, EVANS DG, GRAHAM DY: Effect of Helicobacter pylori infection on the severity of gastroduodenal mucosa injury after acute administration of naproxen or aspirin to normal volunteers. Am J Gastroenterol 1991; 86: 735-7
63. HENRIKSSON K, URIBE A, SANDSTEDT B, NORD CE: Helicobacter pylori infection, ABO blood group, and effect of Misoprostol on gastroduodenal mucosa in NSAID-treated patients with rheumatoid arthritis. Dig Dis Sci 1993; 38: 1688-96
64. METZGER WH, McADAM L, BHRESTONE R et al: Acute gastric mucosal injury during continuous or interrupted aspirin ingestion in humans. Dig Dis Sci 1976; 21: 963-8
65. TYTGAT GNJ, NOACH LA, RAUWS EAJ: Helicobacter pylori. Scand J Gastroenterol 1991; (suppl 181): 1-8
66. MCDONALD WC: Correlation of mucosal histology and aspirin intake in chronic gastric ulcer. Gastroenterology 1973; 65: 381-9
67. HAMILTON SR, YARDLEY JH: Endoscopic biopsy of aspirin-associated chronic gastric ulcers (abstract) Gastroenterology 1980; 78: 1178
68. GOODWIN CS: Duodenal ulcer, Campylobacter pylori, and the *leaking roof* concept. Lancet 1988; 2: 1467-9
69. LEVI S, BEARDSHALL K, HADDAD et al: Campylobacter pylori and duodenal ulcers: the gastrin link. Lancet 1989; 1: 1167-8
70. TAHA AS, RUSSELL RI: Helicobacter pylori and non-steroidal anti-inflammatory drugs: uncomfortable partners in peptic ulcer disease. Gut 1993; 34: 580-3