

# ASSOCIAÇÃO ENTRE A *Helicobacter pylori* E O CÂNCER GÁSTRICO

ASSOCIATION BETWEEN *Helicobacter pylori* AND GASTRIC CANCER

GUILHERME CAMPOS OLIVEIRA<sup>1\*</sup>, LUDIALEM LACERDA MARTINS<sup>1</sup>, IGOR LOUREIRO DOS SANTOS<sup>1</sup>, TARCÍSIO NERY DE SOUZA<sup>1</sup>, GUILHERME COSTA RODRIGUES<sup>1</sup>, BRUNO BAQUIÃO DA SILVA<sup>1</sup>, IZABELA FERREIRA GONTIJO DE AMORIM<sup>2</sup>

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Minas FAMINAS-BH; 2. Professora Dra., Titular de Patologia Geral do curso de Medicina da FAMINAS-BH. Doutorado em Patologia pela UFMG no ano de 2012.

\* Rua: Marechal Falconiere, nº: 337, Europa, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31620380.

[guilhermecampos.bh@hotmail.com](mailto:guilhermecampos.bh@hotmail.com)

Recebido em 24/05/2016. Aceito para publicação em 01/12/2016

## RESUMO

A infecção por *Helicobacter pylori* pode provocar diversas complicações gástricas, tais como gastrite, úlceras pépticas e câncer gástrico (CG). No CG, em especial, muitos fatores como infecções crônicas, o fumo do tabaco, dieta e obesidade são responsáveis por agravar a patologia em questão. Dentre os cânceres, o gástrico é o quinto mais comum do mundo e a terceira principal causa de morte por câncer. Foram abordados diversos aspectos inerentes ao processo de infecção da bactéria, de sua colonização, de sua patogenia e as possíveis consequências. Dentre os principais eixos abordados destaca-se: a perturbação da homeostase gástrica; a principal causa da gastrite; a *H. pylori* como fator de risco para o câncer gástrico; a patogenia da *H. pylori*; a inflamação induzida pela *patógeno*; o diagnóstico; as alterações histológicas da patologia; e o tratamento.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Helicobacter pylori*, câncer gástrico, gastrite.

## ABSTRACT

The *Helicobacter pylori* infection may cause various gastric complications, such as gastritis, peptic ulcers and gastric cancer (GC). In GC, particularly, many factors such as chronic infection, tobacco smoke, diet and obesity are serious, responsible for this specific pathology. Among cancers, gastric is the fifth most common in the world and the third leading cause of cancer death. Multiplies aspects of the bacterial infection process of colonization were approached, its pathogenesis and the possible consequences were addressed. Among the main topics axes stands out: the disturbance of gastric homeostasis; the major cause of gastritis; *H. pylori* is a risk factor for gastric cancer; the pathogenesis of *H. pylori*; inflammation induced by the pathogen; diagnostics; histological changes of pathology; and treatment.

**KEYWORDS:** *Helicobacter pylori*, stomach cancer, gastritis.

## 1. INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* foi descoberta na década de 80 pelos pesquisadores Robin Warren e Barry Marshall que a classificaram como gram-negativa que infecta a mucosa gástrica<sup>1</sup>. A capacidade de sobrevivência da *H. pylori* em ambiente tão ácido como o do estômago, deve-se à conversão que esta é capaz de realizar da ureia em amônia e CO<sub>2</sub>, que protege a bactéria do ambiente ácido neutralizando-o parcialmente, enquanto o seu formato em hélice espiralada, de onde vem o nome “*Helicobacter*”, permite que a *H. pylori* atravesse com facilidade a camada de muco que protege o epitélio gástrico em casos de infecções<sup>2</sup>.

Além desses fatores patogênicos, a citocina vacuolizante (VacA), a citocina gene A (cag), o lipopolissacárido de superfície (LPS), os flagelos, as adesinas de superfície, a oxidação por radicais e as citocinas produzidas por leucócitos favorecem danos epiteliais que permitem a instalação do patógeno<sup>3</sup>.

A infecção por essa bactéria pode provocar diversas complicações gástricas, tais como gastrite, úlceras pépticas e câncer gástrico (CG). No CG, em especial, muitos fatores como infecções crônicas, o fumo do tabaco, dieta e obesidade são responsáveis por agravar a patologia em questão, sendo que a inflamação é um mecanismo que sobrepõe todos esses fatores<sup>4</sup>.

A relação entre a inflamação e o câncer foi proposta por Virchow, no século XIX, quando esse observou que os tumores surgiam em sua maioria em locais de inflamação crônica e que quando retiradas amostras confirmava-se a presença de células inflamatórias<sup>4</sup>.

Dentre os cânceres, o gástrico é o quinto mais comum do mundo e a terceira principal causa de morte por câncer. Porém a incidência de CG em países desenvolvidos tem

apresentado grande declínio, principalmente devido à redução de infecções por *H. pylori* proveniente de uma melhor higiene pessoal, correta preparação de alimento e melhores condições de saneamento básico<sup>5</sup>.

Em 2015 estudos realizados por Eichelberger comprovaram que 70% dos casos de incidência e morte por CG são observados em países em desenvolvimento. Sendo comprovado através desses estudos que a *H. pylori* é o principal fator de risco para a patologia<sup>5</sup>.

Em consonância com esses dados, o tratamento da infecção por *H. pylori* tem se tornado menos eficaz com o passar do tempo, devido à resistência dessa bactéria aos antibióticos. Havendo então a necessidade de abordagens específicas na tentativa de erradicar o microrganismo<sup>6</sup>.

O objetivo do presente artigo é o de buscar e revisar literaturas científicas que abordam estudos sobre a relação entre *Helicobacter pylori* e o câncer gástrico.

## 2. MATERIAL E MÉTODOS

No presente trabalho, foi realizada uma revisão bibliográfica com base nos seguintes bancos de dados bibliográficos: Biblioteca Virtual em Saúde-SciELO, Scientific Electronic Library Online-Pubmed e Lilacs, sem delimitação de período específico. A fim de identificar as principais temáticas, utilizou como palavra-chave: “*Helicobacter pylori*” e “Gastric Cancer”. Utilizou-se como critério de escolha: artigos científicos escritos e publicados em inglês e português, selecionando aqueles que abordam dados epidemiológicos, fisiopatologia, intervenção diagnóstica, discussão de relato de caso, terapêutica e desfecho sobre o fenômeno.

## 3. DESENVOLVIMENTO

### PERTURBAÇÃO DA HOMEOSTASE GÁSTRICA

A perturbação da homeostase gástrica pode levar indivíduos a apresentarem gastrite, que é uma inflamação no revestimento estomacal. Dependendo do tempo que durar essa inflamação, a gastrite pode ser classificada como aguda ou crônica no caso de meses ou anos. A gastrite pode ser causada primordialmente por três fatores: refluxo da bile, pela bactéria *Helicobacter pylori*, e por outras bactérias ou vírus. Existem alguns fatores de risco que podem corroborar para o surgimento ou mesmo para o agravamento dos casos, sendo eles: o uso exacerbado de analgésicos, que reduz a produção de uma substância que protege o revestimento estomacal; doenças auto-imunes, que podem atacar as células estomacais; alcoolismo, que irrita a parede do estômago; estresse, que aumenta o pH gástrico; idade, pois quando a pessoa atinge determinada idade ela fica mais propensa a infecções por microrganismos e ao aparecimento de doenças autoimunes, bem como o revestimento do estômago fica mais ácido; HIV, devido à supressão do sistema imunológico; Doença de Chron; infecções por parasitas; e uso de drogas como a

cocaína<sup>7</sup>.

Como sintomas, a gastrite pode apresentar indigestão, queimação, azia, náuseas, vômitos, perda de apetite, dores abdominais, como também ela pode passar despercebida. Caso haja sangramento no estômago, as fezes podem sair com borras enegrecidas (melena) e também pode haver vômitos com sangue<sup>7</sup>.

### PRINCIPAL CAUSA DA GASTRITE

Dentre as causas da gastrite analisadas anteriormente, a principal é pela ação da bactéria *H. pylori*. Essa bactéria reside no estômago e também no duodeno. Como dito anteriormente, ela tem a capacidade de habitar em meio a esse PH ácido, devido à sua capacidade de uma parcial neutralização e assim criar um microambiente favorável<sup>7</sup>.

Quando a gastrite se instala e, se torna crônica, existe a possibilidade do agravamento dessa situação ocasionar uma úlcera. A maior probabilidade é que essa úlcera seja do tipo I, que ocorre em cerca de 57% das pessoas que tem úlcera gástrica. Esse tipo de úlcera se localiza na curvatura menor do estômago e requer mais atenção, pois geralmente pode desenvolver um adenocarcinoma (tipo mais comum de câncer no estômago, cerca de 95% dos casos). Os eventos ocorridos desde o aparecimento da gastrite até a instalação do tumor serão descritos minuciosamente a seguir<sup>7</sup>.

### *H. pylori* COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER GÁSTRICO

A inflamação crônica causada pela infecção por *H. Pylori* é um passo importante para o início e desenvolvimento do câncer gástrico. Essa bactéria é classificada como carcinogênica do Grupo I pela International Agency for Research on Cancer desde 1994. Uma reanálise feita em 2001 por Helicobacter and Cancer Collaborative Group combinou o resultado de doze estudos e descobriu que o odds ratio combinado para a associação de infecção por *H. pilory* e câncer não cárdia foi de 2,97 (IC 95%: 2,34-3,77), ou seja, a bactéria foi determinada como um fator de risco para desenvolvimento da patologia<sup>4</sup>.

Tanto os carcinomas gástricos difusos quanto os intestinais estão associados à infecção por *H. pylori*, porém apenas aqueles encontrados em posição distal à cárdia, nos estudos, têm sido associados à infecção pela bactéria<sup>8</sup>.

Além disso, essa infecção tem sido ligada também a úlceras gástricas, gastrite e linfoma do Tecido Linfóide Associado à Mucosa (MALT). Sendo comprovado que o câncer gástrico é causado em 63% dos casos pela *H. pilory*<sup>8</sup>.

### PATOGÊNIA DA *H. PYLORI*

#### Citotoxina vacuolizante (VacA)

A sobrevivência da *H. pylori* na mucosa gástrica é possível devido a parcial neutralização da acidez estomacal através da enzima urease, que realiza a hidrólise da

uréia em amônia em bicarbonato. A uréia, presente no leito capilar, deve ser exsudada para a luz da mucosa gástrica. Esse mecanismo é possível devido a presença da citotoxina vacuolizante (VacA), o qual permite a formação de canais seletivos de ânions nas células epiteliais da mucosa gástrica<sup>9</sup>.

O gene VacA, encontrado em todas as cepas de *H. pylori*, possui duas regiões: *s* e *m*. A região *s* se encontra no final da cadeia 5' e possui dois alelos: *s1* e *s2*, e o alelo *s1* possui três subtipos: *s1a*, *s1b* e *s1c*. A região média *m* possui dois alelos: *m1* e *m2*. A associação entre os alelos dessas duas regiões estabelecem a intensidade de produção de citotoxina, sendo que bactérias com os alelos *s1/m1* produzem grande quantidade, *s1/m2* quantidade moderada e *s2/m2* quantidade escassa ou não produzem. As bactérias com o alelo *s1a* são mais patogênicas e estão mais relacionadas com a úlcera péptica que os alelos *s1b*, *s1c* e *s2*. E o alelo *m1* relacionado ao maior risco de lesionar o epitélio que o *m2*<sup>9</sup>.

### Resistência da *H. pylori* ao meio ácido

O ácido clorídrico, produzido pela mucosa gástrica, auxilia na digestão de alimentos no estômago. Entretanto, para a colonização da mucosa gástrica pela *H. pylori* é essencial que haja resistência a esse ácido. Processo que ocorre devido a ação da enzima urease, proteína de alto peso molecular (500 a 600KDa), capaz de hidrolisar a ureia presente fisiologicamente no estômago. Esse fato acarreta a produção de amônia e bicarbonato, que funcionam como receptores de íons H<sup>+</sup> neutralizando o pH no interior da bactéria<sup>9</sup>.

Ademais, para que essa conversão ocorra a *H. pylori* depende da presença da proteína interna de membrana denominada ureI. Essa proteína consiste em um canal de prótons que se fecha em ambientes com pH próximo à 7,0 e abre com pH próximo à 5,0, o que permite uma rápida entrada de ureia dentro da bactéria. Por outro lado, o fechamento da ureI evita o excesso de alcalinização<sup>6</sup>. Esse transportador atua ainda como um portão para refluxo de urease responsável por aumentar o pH periplasmático e do microambiente próximo, prevenindo o acúmulo tóxico de ureia dentro da bactéria<sup>9</sup>.

Em suma, a atividade da urease, desloca o valor do pH de próximo à 6,1 para valores aproximados de 6,7, pH essencial para a sobrevivência da bactéria no estômago<sup>6</sup>.

### Adesão às células da mucosa gástrica

A infecção por *H. Pylori* envolve processos de adesão às células epiteliais e de produção de citocinas pró-inflamatórias. A adesão entre essa bactéria e o epitélio estomacal é mediado por *H. pylori* adesinas, estas incluem o fator de aderência blood group antigen adhesin (BabA), que se liga ao epítipo Lewis do hospedeiro, facilitando o contato entre a bactéria e o epitélio e também a liberação

de fatores de virulência, como VacA e cagA, que desempenham um papel crucial no desenvolvimento de adenocarcinomas gástricos, úlceras pépticas e gastrite crônica. O gene BabA polimórfico tem dois alelos (BabA1 e BabA2) que diferem apenas pelo número de repetições de 10 pares de bases contendo um códon inicial de transcrição<sup>3</sup>.

O gene NPA-HP é responsável pela indução da inflamação, estabelecendo a aderência de Neutrófilos. Desta forma, proteínas de adesão conferem à *H. pylori* maior capacidade de infecção gástrica<sup>3,9</sup>.

### Entrada na mucosa gástrica

Na primeira fase da infecção, a bactéria precisa atravessar a camada de muco que protege o epitélio gástrico, formada por um gel viscoelástico capaz de protegê-la química e mecanicamente contra bactérias. Não obstante, a *H. pylori* produz lipases e proteases capazes de degradar a camada de muco, facilitando assim a penetração do microrganismo, que ocorre com a locomoção do procarionte por propulsão flagelar, além de ser auxiliada pela morfologia em espiral<sup>9</sup>.

Consecutivamente, a bactéria estabelece contato com as células epiteliais de revestimento por atravessar a camada de muco. Quando isso ocorre, a *H. pylori* produz enzimas que comprometem a defesa imunológica do hospedeiro, como a superóxido dismutase, catalase e arginase, que impedem que macrófagos e neutrófilos realizem a lise do microrganismo<sup>9</sup>.

### Citotoxina associada ao gene A (cagA)

O cagA atua como um antígeno extremamente imunogênico, por isso possui uma forte relação com o câncer gástrico. Estudos realizados, comprovam a maior virulência do cagA+, que induz a maior expressão de citocinas, como IL-8 e IL-1b. O gene cagA é considerado marcador da ilha de patogenicidade cag (cag-PAI).

A ilha cag-PAI é um componente do genoma do *H. pylori* que contém genes homólogos aos de outras bactérias que codificam componentes do sistema de secreção do tipo IV, que atua como agulha e serve para injetar moléculas efetoras da bactéria na célula hospedeira, permitindo que a bactéria module vias do metabolismo celular da célula hospedeira, incluindo a expressão de proto-oncogenes<sup>9</sup>. O cagA também possui função de alterar a fosforilação de tirosinas e desfosforilar proteínas, o que leva a uma modificação no citoesqueleto, fazendo com que as células afetadas cresçam e se alonguem, ação semelhante a do fator de crescimento dos hepatócitos<sup>9</sup>.

### Lipopolissacarídeo (LPS)

Outro fator envolvido na relação bactéria-hospedeiro é o lipopolissacarídeo de *H. pylori* (LPS), que é constitu-

ido basicamente por três partes: lipídio hidrofóbico A, região polissacarídica hidrofílica do antígeno-O, ligados por um núcleo polissacarídico<sup>3</sup>.

O lipídio A consiste na parte responsável pelas propriedades imunológicas e endotóxicas do LPS. O LPS da *H. pylori* apresenta uma toxicidade baixa quando comparada a inúmeras outras bactérias. Este fato é capaz de contribuir para que a infecção seja mantida em níveis baixos, acarretando no prolongamento desta e ainda na instalação de inflamação crônica da mucosa. (OLIVARES & GISBERT, 2006).

## INFLAMAÇÃO INDUZIDA PELA *H. pylori*

### Resposta imunológica e o câncer gástrico

Quando uma infecção é estabelecida, espera-se que o hospedeiro desenvolva uma resposta imunológica para conter o agente agressor responsável, de forma que não comprometa a integridade e a função do órgão em questão. No caso da *H. pylori*, a resposta imune desenvolvida é a Th1, que consiste na migração de macrófagos para o local afetado, assim a resposta Th2 não se desenvolve ou é diminuída. Segundo Ladeira *et al.*, essa resposta não é a adequada e, além disso, aumenta o processo inflamatório, devido ao recrutamento de citocinas e anticorpos, aumentando o risco de desenvolver o câncer gástrico. (LADEIRA *et al.*, 2003).

O contato da *H. pylori* com as células epiteliais da mucosa gástrica induz a liberação de citocinas, dessas as mais expressas são IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 e TNF- $\alpha$ . Essa bactéria ativa o gene NF- $\kappa$ B, que induz a produção de interleucinas. Com a translocação nuclear do gene em questão há uma maior expressão de IL-8, sendo que essa interleucina aumenta a expressão e o recrutamento de neutrófilos, que estão diretamente ligados com o agravamento da gastrite. (LADEIRA *et al.*, 2003).

Os neutrófilos estão relacionados com a produção de oxigênio reativo e/ou nitrogênio reativo, causando danos oxidativos no DNA e danos nas células epiteliais da mucosa gástrica, como peroxidação de lipídeos e oxidação proteica. A infecção crônica por *H. pylori* desenvolve mecanismos de apoptose aumentados nas células epiteliais, estabelecendo um quadro de gastrite atrófica com alto risco de desenvolver o câncer gástrico. A IL-6 e a ciclooxigenase-2 (Cox-2) podem inibir a apoptose dessas células, entretanto haverá uma hiperproliferação, aumentando as mutações e, conseqüentemente, o risco de câncer gástrico<sup>9</sup>.

### Danos oxidativos

No processo de infecção por *H. pylori*, o aspecto mais notável é o processo de inflamação no epitélio de revestimento do estômago. Esse processo é resultado da resposta do hospedeiro ao patógeno, associado à atividade bacteriana. Durante o curso do processo de inflamação, macrófagos, eosinófilos e neutrófilos produzem radicais livres

como resposta a mediadores pró-inflamatórios e produtos da parede celular bacteriana. Os radicais livres gerados durante esse processo podem culminar em alterações no DNA, interferindo diretamente na expressão de proto-oncogenes. De mesmo modo, esses radicais podem gerar produtos genotóxicos como 8-hidroxinonenal e malondialdeído que são capazes de interagir com alvos moleculares no DNA, como também podem converter pró-carcinógenos em cancerígenos<sup>9</sup>.

Em cerca de 13 a 44% dos casos de câncer gástrico, pode ser observada a instabilidade genômica evidenciada pela instabilidade de microssatélites (MSI). Encontrou-se na fase precoce de infecção por *H. pylori* altos níveis de danos oxidativos no DNA de células da mucosa gástrica. Deste modo, os autores puderam destacar que a infecção por *H. pylori* é causa comum para gastrite crônica e carcinoma gástrico<sup>9</sup>.

### *H. pylori* e síntese de óxido nítrico

Tanto o oxigênio quanto o nitrogênio reativos, podem induzir a carcinogênese gástrica por haver possibilidade dessas espécies causarem danos ao DNA direta ou indiretamente. As células mononucleares da inflamação são as responsáveis pela produção de citocinas que induzem a síntese de óxido nítrico, podendo, a partir deste, ocasionar as espécies reativas de nitrogênio. Constatou-se altos níveis da enzima óxido nítrico-sintase induzível (iNOS) em pacientes que se apresentavam infectados por *H. pylori*<sup>9</sup>.

O óxido nítrico pode ocasionar mutações potencialmente carcinógenas por diversos mecanismos. Dentre eles, temos a inibição de enzimas do sistema de reparo, como hOGG1, que é responsável por mais de 95% dos reparos por excisão de base (BER); também há a excisão do principal produto de atuação dos radicais livres, que é a 8-hidroxidioxiguanosina. O óxido nítrico também leva à inativação do processo de apoptose pela nitrosilação de proteínas pró-apoptóticas (P53 e caspases), favorecendo assim, a sobrevivência de células com danos no DNA<sup>9</sup>.

## DIAGNÓSTICOS

### Gastrite

Para diagnóstico da gastrite pode ser usado a endoscopia associada à biópsia; há também um exame conhecido como “exame do hálito”, que consiste na ingestão de um líquido sem gosto que contém doses de carbono radioativo. Após certo tempo, o paciente assopra dentro de um saco plástico, caso haja carbono nessa amostra, o paciente é diagnosticado com gastrite; e, para assessorar, o médico pode pedir um raio-X para averiguar a estrutura estomacal.

Além desses exames pode ainda ser realizado o exame de sangue, que poderá identificar presença de anticorpos para *Helicobacter pylori*. O achado desses anticorpos significa que a pessoa já teve contato, em algum momento de sua vida, com a bactéria em questão. Não significando,

necessariamente, que ela está atualmente infectada. Concomitantemente a esses exames, pode ser realizado exame de fezes para detectar a presença de sangue - melena, que é sinal de sangramento estomacal e/ou a presença de parasitas<sup>7</sup>.

### Úlcera gástrica

O diagnóstico da úlcera gástrica é feito através de endoscopia e o procedimento é simples. O profissional introduz no indivíduo sedado, uma mangueira própria de pequeno calibre com uma câmera específica em sua extremidade, pela qual projeta a imagem em um monitor, no qual o profissional avalia a situação da parede estomacal. Por meio desse exame há o diagnóstico da presença ou não de uma úlcera, como também a classificação quanto ao tamanho, profundidade, se há hemorragia associada e outros aspectos inerentes ao diagnóstico e consequente tratamento<sup>7</sup>.

### Câncer no estômago

Para realizar o diagnóstico o profissional realizará a endoscopia associada a exames de imagem, especialmente tomografia computadorizada e raio-X. Mas para melhores detalhes, dependendo da situação, é utilizada a ressonância magnética. Outros exames também podem ser realizados para a complementaridade do diagnóstico como a biópsia, que é usada para avaliar se o tecido em questão é mesmo canceroso e dimensionar a extensão do tumor. Após a coleta do tecido realizada pela biópsia, há uma análise histológica da amostra coletada, indicando em qual estágio se encontra o tumor:

Fase 1: O tumor se limita às células do revestimento interno estomacal e podem tomar gânglios linfáticos adjacentes.

Fase 2: O câncer já se espalhou para a camada muscular do estômago e pode afetar mais gânglios linfáticos.

Fase 3: O câncer pode ter crescido por todas as camadas do estômago ou ele pode ser menor e ter se disseminado por diversos gânglios linfáticos.

Fase 4: O câncer se espalhou para outras partes do organismo<sup>7</sup>.

## ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS DA PATOLOGIA

### Úlceras pépticas

As úlceras podem ser formadas tanto no estômago (úlceras gástricas) quanto no duodeno (úlceras duodenais). São caracterizadas por apresentar bordas perpendiculares à parede da mucosa, sendo que a transição entre a área ulcerada e a mucosa é abrupta. O fundo da úlcera consiste em uma região de tecido fibroso e de granulação, com exsudato fibrino-purulento e fibrinoso, respectivamente<sup>10</sup>.

Quanto maior a duração da úlcera, maior será a quantidade, em seu fundo, de tecido fibroso. Com o seu crescimento, a úlcera poderá atingir o peritônio, sendo classificada como úlcera perfurante ou atingir órgãos vizinhos

como o pâncreas (úlceras terebrante), ou ainda permanecer no órgão de origem ao ser impedida fisicamente por outra víscera<sup>10</sup>.

### Carcinomas gástricos

Segundo Laurén (1965)<sup>10</sup>, os carcinomas gástricos se classificam em dois tipos no que tange a aspectos microscópico sendo, os bem diferenciados, do tipo intestinal, e os menos diferenciados, do tipo difuso. Caracterizando duas variedades distintas que seriam supostamente causadas por etiologias diferentes.

O tipo intestinal ocorreria devido a uma metaplasia intestinal previa com origem em células gástricas mucosas. Sob olhar macroscópico geralmente se apresenta exofítico ou polipóide. Já sob microscopia óptica é bem diferenciado, com a presença de glândulas neoformadas<sup>10</sup>.

Enquanto o do tipo difuso é pouco diferenciado, geralmente se apresentando macroscopicamente de forma ulcerativa ou difusamente infiltrativa. Na microscopia, relaciona-se com o padrão de células em sinete, que se caracterizam por células soltas, sem a presença das glândulas neoformadas. Sendo que diferentemente do tipo intestinal, não se faz necessária o acontecimento prévio de metaplasia, originando diretamente das células gástricas mucosas<sup>10</sup>.

## TRATAMENTO

Com o objetivo de orientar os médicos nas várias questões relacionadas ao manuseio da infecção por *H. pylori*, diferentes reuniões foram realizadas em todo o mundo, por não haver ainda um consenso sobre o tratamento. As indicações para erradicação e tratamento são bastantes polêmicas, principalmente no que diz respeito à recomendação do tratamento para todos os infectados, uma vez que na maioria dos pacientes, a infecção é assintomática e não irá desenvolver complicações, envolvendo portanto questões econômicas<sup>11</sup>.

A mais polêmica indicação de erradicação de *H. pylori* é na dispepsia funcional, pois as pesquisas mostram os resultados confusos. Os estudos randomizados não chegaram ainda a um consenso. Sendo que a última revisão realizada, que contou com 21 estudos, sendo um realizado no Brasil, considera que a erradicação da dispepsia funcional tem um pequeno, mas significativo benefício e justifica a indicação do tratamento da bactéria nessa doença<sup>11</sup>.

Estima-se que 90% das úlceras duodenais e 80% das gástricas, assim como as suas complicações, em especial o câncer, enfatizam a importância do tratamento, mas 60% da população mundial está acometida pelo microrganismo, entretanto tratar todos não seria viável. No entanto, é indicado para aqueles pacientes em que há uma boa relação custo/benefício na prevenção do câncer gástrico, assim como para aqueles que possuem histórico familiar da doença<sup>12</sup>.

Em 2004, foi realizado no Brasil, o II Consenso sobre

*H. pylori*, no qual ficou definido que os pacientes que receberiam o tratamento para a erradicação da bactéria são aqueles que apresentam:

- Úlcera gastroduodenal ativa/cicatrizada;
- Linfoma MALT de baixo grau;
- Pós-cirurgia/ressecção endoscopia de câncer gástrico;
- Gástrite histológica intensa;
- Pacientes de risco para UP antes do uso de AAS/AINEs;
- Pacientes de risco para câncer gástrico<sup>12</sup>.

Basicamente, a opção de tratamento consiste no “esquema triplice”. Utiliza-se dois antibióticos (Clarithromicina 500 mg e Amoxicilina 1000 mg) associados com inibidores da bomba de prótons – IBP (omeprazol 20 mg, Lansoprazol 30 mg, pantoprazol 40 mg, exomeprazol 40 mg) ou um agonista do receptor H<sub>2</sub>, como a ranitidina. Todos os medicamentos devem ser ingeridos juntos, duas vezes ao dia, antes das refeições por 7 a 14 dias, que se demonstrou como o esquema mais eficaz no tratamento do *H. pylori*<sup>13</sup>, usado atualmente. O IBP ou o agonista de H<sub>2</sub> aumentam a eficácia do esquema de tratamento que contenha antibióticos dependentes de pH, tais como a amoxicilina e a claritromicina<sup>11</sup>.

Vários estudos vêm provando a eficácia da associação de probióticos no tratamento da *H. pylori*, uma vez que os probióticos atuam diminuindo a intensidade de colonização do “patógeno”, ao produzir ácidos orgânicos e bacteriocinas que interferem na adesão da *H. pylori* nas células epiteliais. Esses medicamentos apresentam também propriedades antioxidante e antiinflamatória 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. Embora essa administração seja útil, não pode substituir os tratamentos convencionais<sup>14</sup>.

#### 4. CONCLUSÃO

Atualmente, as altas taxas de incidência por *H. pylori* são mundialmente inevitáveis, devido à fácil contaminação e ampla distribuição do microrganismo, no ambiente habitado pelo homem. São inúmeros os mecanismos patogênicos utilizados pela bactéria que acarretam na instalação do câncer gástrico, tornando a prevenção e o tratamento consideravelmente dificultados. Dentre esses impasses, destaca-se a resistência a vários antibióticos administrados aos pacientes, fato que se deve tanto à variabilidade genética da bactéria quanto ao uso frequente e indiscriminado de antibióticos.

Ressalta-se dessa forma, a importância em promover e realizar pesquisas e estudos específicos, abordando novas medidas de prevenção, bem como de tratamento contra o *H. pylori*, a fim de reduzir os indicadores de infecção

pela bactéria e, conseqüentemente, dos índices de câncer gástrico na população mundial.

#### REFERÊNCIAS

- [1] Barbosa JA, Schinonni, MI Helicobacter pylori: Associação com o câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. Revista de Ciências Médicas e Biológicas, 2011 dez; 10(3):254-262.
- [2] Perez-Perez GI, Blaser MJ. Campylobacter and Helicobacter. Medical Microbiology, 1996; 4(23).
- [3] Olivares D., Gisbert JP. Factors involved in the pathogenesis of Helicobacter pylori infection. Rev. esp. enferm. dig. 2006 May; 98(5):374-386.
- [4] Lamb, A, Lin-Feng C. Role of the Helicobacter Pylori-Induced Inflammatory Response in the Development of Gastric Cancer. Journal of cellular biochemistry, 2015 June; 114.3 (2013):491-497.
- [5] Eichelberger L, Murphy G, Etemadi A, Abnet CC, Islami F, Malekzadeh R, et al. (2015) Risk of Gastric Cancer by Water Source: Evidence from the Golestan Case-Control Study. PLoS ONE, 2015 may; 10(5): e0128491.
- [6] Strugatsky D, McNulty R, Munson K, Chen CK, Soltis SM, Sachs G, et al. Structure of the proton-gated urea channel from the gastric pathogen Helicobacter pylori. Nature, 2013 jan; 493(7431):255-258.
- [7] Ministério da Saúde. Profissionalização de auxiliares de enfermagem: cadernos do aluno: saúde do adulto: assistência cirúrgica, atendimento de emergência. Brasília, DF: O Ministério; 2003.
- [8] Peek RM., Jr Orchestration of aberrant epithelial signaling by Helicobacter pylori CagA. Sci STKE. 2005, mar; 2005; (277):pe14.
- [9] Ladeira MS, Salvadori DM, Rodrigues MA. Biopatologia do Helicobacter pylori. J. Bras. Patol. Med. Lab. [Internet]. 2003; 39(4):335-342.
- [10] Laurén P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. Acta Pathol. Microbiol, 1965; 64:31-49.
- [11] Mazzoleni, LE; Mazzoleni F. Tratamento e retratamento do Helicobacter Pylori, Cadernos de Gastroenterologia, Grupo Editorial Moreira Jr, 2007 May. 10 (67): 153-164.
- [12] MINCIS M, MINCIS R, MINICIS R. Avanços no tratamento da bactéria Helicobacter pylori, artigo de revisão. GED gastroenterol. Endosc. DIG, 2011; 30(2):75-79.
- [13] Lind T, Veldhuyzen ZS, Unge P, Spiller R, Bayerdörffer E, O'Morain C. Eradication of Helicobacter pylori using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials; the MACH I Study. Helicobacter. 1996 Sep; 1(3):138-144.
- [14] 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 nov ; 12 (suppl 2):309-16.