

HELICOBACTER PYLORI: FATOR ASSOCIADO AO CÂNCER DE PULMÃO EM FUMANTES

HELICOBACTER PYLORI: A FACTOR ASSOCIATED WITH LUNG CANCER IN SMOKERS

IVÁN ORLANDO GONZALES MEGO¹, NILTON CAVALARI^{2*}

1. Médico Residente de Cirurgia Geral da Associação Norte Paranaense de Combate ao Câncer; 2. Mestre preceptor da Metodologia Científica da residência de Cirurgia Geral da Associação Norte Paranaense de Combate ao Câncer.

* PR 218 Km 01, Jardim Universitário, Arapongas, Paraná, Brasil. CEP: 86702-000 biblioteca@hospitaljoaodefreitas.com.br

Recebido em 21/09/2015. Aceito para publicação em 25/11/2015

RESUMO

INTRODUÇÃO: o Câncer de pulmão é o mais comum dos tumores malignos, sendo no Brasil o tipo de câncer que mais fez vítimas, e em 90 % dos casos está associado ao consumo de derivados de tabaco; porém, em aproximadamente 80 % de fumantes nunca o desenvolvem. Diferentes tipos de microorganismos têm sido associados com processos oncogênicos por mais do que um século. No grupo das bactérias a primeira reconhecida foi *H. pylori* que causa câncer gástrico e pode estar relacionado ao câncer de pulmão, por estes se desenvolverem a partir das mesmas células da endoderme que forma a mucosa do trato gastrointestinal. **OBJETIVO:** contribuir com a possível correlação de um fator além dos potenciais conhecidos de câncer de pulmão. **METODOLOGIA:** estudo transversal nos pacientes do HRJF, do ano 2010 a 2013 com diagnóstico de câncer de pulmão. Encontraram-se 31 pacientes dos quais foram 13 os pacientes selecionados. De cada uma das 13 peças se colheram fragmentos de sua parte tumoral e não-tumoral, resultando 26 novas peças; nelas se procurou a presença de *H. pylori* por meio da imuno-histoquímica. **RESULTADOS:** das 26 peças anatomopatológicas para *H. pylori*, 22 resultaram positivas e 04 negativas. Das peças positivas, 11 eram de tecido tumoral e 11 de tecido não-tumoral, as quais corresponderam a 11 pacientes, resultando que cada paciente deu positivo para suas duas amostras. Sendo OR = 1, significa que as chances de um paciente apresentar *H. pylori* é igual no tecido tumoral e no tecido não-tumoral. **DISCUSSÃO:** de acordo com os resultados de estudos previamente publicados que suportam uma associação positivas e outros nulos para a hipótese de uma associação entre *H. pylori* e câncer de pulmão, neste nosso estudo transversal evitando fatores de confusão, não se encontrou nenhuma evidência de uma associação entre *H. pylori* e câncer de pulmão. Os resultados foram igualmente nulos para o tipo histológico, sendo as análises de gênero e mortalidade não significativas. **CONCLUSÃO:** apesar de observar-se a presença de *H. pylori* no tecido pulmonar de pacientes fumantes com câncer de pulmão, não se pode afirmar com base em nossos resultados que o *H. pylori* é associado com a carcinogênese de pulmão.

PALAVRAS-CHAVE: Helicobacter pylori, lung câncer, smokers.

ABSTRACT

BACKGROUND: lung cancer is the most common malignant tumors, and in Brazil the type of cancer that did more victims, and in 90 % of cases are associated with the consumption of tobacco products. However, in approximately 80 % of smokers never develop. Different types of microorganisms have been associated with oncogenes processes for more than a century. To the group of bacteria, *Helicobacter pylori* was first recognized that causes gastric cancer may be related to lung cancer by these develop from them endoderm cells that form the lining of the gastrointestinal tract. **OBJECTIVE:** contribute to the possible correlation to a factor beyond the known potential of lung cancer. **METHODOLOGY:** A survey in HRJF patients, the year 2010-2013 with lung cancer diagnosis. We have found 31 patients of which 13 were selected patients. From each of the 13 pieces were collected fragments of their tumor and non-tumor part, resulting in 26 new pieces; them to look for the presence of *H. pylori* by immunohistochemistry. **RESULTS:** of the 26 pathological parts for *H. pylori*, 22 were positive and 4 negative. Parts of the positive patients, 11 were tumor and 11 non-tumor, which corresponded to 11 patients, with the result that each patient was positive for its two samples. Being OR = 1, means that the chances of a patient has *H. pylori* is equal in tumor tissue and non-tumor. **DISCUSSION:** Given the results of previously published studios that support a positive association and other zero for the hypothesis of an association between *H. pylori* and lung cancer, in our cross-sectional study avoiding confounding factors were not found no evidence of an association between *H. pylori* and lung cancer. The results were also null for the histological type, and the analysis of gender and no significant mortality. **CONCLUSION:** Although it has observed the presence of *H. pylori* in the lung tissue of smokers with lung cancer, It can not say based on our results that *H. pylori* is associated with lung carcinogenesis.

KEYWORDS: Helicobacter pylori, câncer de pulmão, fumantes.

1. INTRODUÇÃO

As causas de câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando ambas inter-relacionadas. As causas externas relacionam-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de um ambiente social e cultural. As causas internas são, na maioria das vezes, geneticamente pré-determinadas,

estão ligadas à capacidade do organismo de se defender das agressões externas. Esses fatores causais podem interagir de várias formas, aumentando a probabilidade de transformações malignas nas células normais.

O câncer de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos, apresentando aumento de 2% por ano na sua incidência mundial. Em 90% dos casos diagnosticados, o câncer de pulmão está associado ao consumo de derivados de tabaco. No Brasil, foi responsável por 20.622 mortes em 2008, sendo o tipo que mais fez vítimas. Altamente letal, a sobrevida média cumulativa total em cinco anos varia entre 13 e 21% em países desenvolvidos e entre 7 e 10% nos países em desenvolvimento. No fim do século XX, o câncer de pulmão se tornou uma das principais causas de morte evitáveis¹.

Evidências na literatura mostram que pessoas que têm câncer de pulmão apresentam risco aumentado para o aparecimento de outros cânceres de pulmão e que irmãos, irmãs e filhos de pessoas que tiveram câncer de pulmão apresentam risco levemente aumentado para o desenvolvimento desse câncer. Entretanto, é difícil estabelecer o quanto desse maior risco decorre de fatores hereditários e o quanto é por conta do hábito de fumar¹ ou outros fatores.

Apesar do câncer de pulmão primário ser conhecido como uma doença causada por carcinógenos ambientais, principalmente via tabagismo^{2,3,4,5,6,7}, outras causas devem ser reveladas para as vítimas que tinham pouca ou mínima exposição. Globalmente, 10-15% dos casos de câncer de pulmão diagnosticados nos países ocidentais (20.000 e 30.000 nos Estados Unidos) e cerca de um em cada quatro casos na Ásia, nunca foram fumantes^{8,9,10,11}, pelo que devido à taxa de sobrevida em cinco anos, a cada ano, nos Estados Unidos, mais indivíduos que nunca fumaram morrem de câncer de pulmão do que pacientes com leucemia, câncer de ovário ou AIDS¹².

É assim que o envolvimento dos microorganismos no câncer humano tem sido conhecido por mais do que um século e diferentes tipos de parasitas, bactérias e vírus têm sido associados com processos oncogênes, pelo que dos cerca de 13 milhões de cânceres que foram diagnosticados em 2008, eles causaram dois milhões (16%) de casos de câncer, e embora possa parecer muito provável uma estimativa baixa. A maioria dos casos ocorrem em países em desenvolvimento: 23% nos países menos desenvolvidos, em comparação com 7% a mais desenvolvida, e varia de 3%, em lugares como Austrália e Nova Zelândia para mais de 32% em países da África subsahariana¹³.

Dentro do grupo das bactérias, a primeira reconhecida como cancerígena foi o *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) que causa câncer gástrico e pode estar relacionado ao câncer extra-gástrico no homem.

O *H. pylori* é uma bactéria de forma espiral, Gram

negativa, microaerofílica encontrada na mucosa do estômago¹⁴. A bactéria tem coexistido com os seres humanos há milhares de anos, sendo a infecção pela bactéria comum, pelo que infecta aproximadamente 50% da população mundial, variando amplamente por área geográfica, idade, raça, etnia e situação socioeconômica¹⁵, especialmente com uma tendência geral de maior prevalência nos países em desenvolvimento e maior em populações não brancas¹⁶. Os dados dos estudos de epidemiologia molecular indicaram que as cepas *H. pylori* de diferentes áreas geográficas mostram diversas características regionais^{17,18,19}. O modo mais provável de transmissão *H. pylori* para a população geral é de pessoa para pessoa, tanto pela via oral-oral ou fecal-oral. O uso ou consumo de álcool ou tabaco não foram relacionados como fatores de risco para a infecção por *H. Pylori*. Mais de 80% das pessoas infectadas são assintomáticas, e os 20 % restantes estão ligados ao desenvolvimento de várias doenças, incluindo a gastrite crônica, úlceras gástricas duodenais, linfoma gástrico de tecido linfóide associada à mucosa (MALT)^{20,21}; em 1994, a Agência Internacional para Pesquisa do Câncer (IACR) classificou *H. pylori* como um carcinógeno humano classe-I do câncer gástrico²². A patogênese do *H. pylori* depende principalmente da exposição de vários fatores bacterianos ao hospedeiro, incluindo gene associado à citotoxina A (Cag A), citotoxina vacuolizante A (Vac A), sistema de secreção tipo IV (T4SS), outras proteína inflamatória e fatores de adesão²³.

Se desconhece ainda se a bactéria *H. pylori* tem vantagem microbiológica no trato respiratório superior ou inferior, no entanto, muitos estudos demonstraram a existência de *H. pylori* na mucosa do trato respiratório superior e do potencial papel no desenvolvimento de doenças do sistema respiratório superior, por exemplo, sinusite, hipertrofia adenotonsiliana, faringite e laringite^{24,25,26,27,28,29,30,31,32,33}; também estudos sorológicos têm demonstrado as associações estreitas entre a infecção pelo *H. pylori* e doenças do sistema respiratório inferior, por exemplo, bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, tuberculose e asma, embora atualmente, não há nenhuma prova definitiva de uma relação causal entre Infecção *H. pylori* e essas doenças^{34,35}.

Sabe-se que o conteúdo gástrico pode facilmente atingir as vias respiratórias através do refluxo gastroesofágico, que é um fenômeno fisiológico e o sintoma chave de desconforto é uma condição patológica, por exemplo, doença do refluxo gastroesofágico. Se o *H. pylori* está presente no refluxo gástrico, este pode colonizar o sistema respiratório através da rota oral-faríngeo-larínge³⁶, como o achado quando foi isolado da secreção traqueal de pacientes entubados³⁷. Igualmente importante é a infecção persistente *H. pylori* no epitélio gástrico, o que pode desencadear inflamação crônica induzir efeitos sistêmicos e respostas imunes que podem causar lesões

distantes do local de infecção primária³⁸.

Na última década, alguns pesquisadores têm se esforçado para esclarecer a associação sorológica de risco de carcinoma de pulmão com a infecção por *H. pylori*, com resultados inconsistentes. Entre 2000 e 2010, cinco estudos regionais de caso-controle (dois do Irã e um da Polónia, Turquia e Grécia, respectivamente) têm relatado uma associação de câncer de pulmão com Infecção *H. pylori*: três apresentaram uma significância OR de 2,51, 5,06 e 17,78, respectivamente^{39,40,41}. Dois indicaram uma tendência de associação positiva (OR: 1,24 e 1,35) sem chegar a um significância estatística limite^{42,43}. Todos os cinco estudos foram baseados em amostras pequenas, variando de 40 a 72 casos e 28 100 controles. Em uma meta-análise que produziu os estudos acima mencionados⁴⁴ descobriram que o risco de câncer de pulmão entre os indivíduos *H. pylori* infectados foi de 3,24 vezes em comparação com os controles de *H. pylori* não-infectados. Existem óbvias limitações destes estudos atualmente publicados. Em primeiro lugar, o tamanho da amostra era pequena e susceptíveis de fraco poder para a avaliação do relacionamento entre a infecção pelo *H. pylori* e risco de câncer de pulmão, em segundo lugar, nem todos os controles foram comparáveis com os casos, o terceiro, um importante fator de confusão, fumar, não foi considerado ou nem totalmente ajustado como um forte fator de risco para o câncer de pulmão e em quarto lugar, nenhum dos estudos exploraram o tecido pulmonar *H. pylori* positivo, com a taxa e associação diferencial com diferentes tipos de tumores de pulmão.

Em um estudo recente de caso-controle⁴⁵ relataram resultados nulos, que foram baseados em participantes de um ensaio clínico de prevenção de câncer em Finlândia. Dois aspectos importantes do estudo finlandês foram: cuidadosa correspondência de caso-controle e estratificação por histologia do tumor, que não foram considerado por todos os cinco estudos anteriores. No entanto, vários inconvenientes foram identificados a partir deste estudo: apenas homens fumantes sem câncer foram elegíveis para se inscrever, a idade média dos participantes foi de aproximadamente 50 anos e a soro positividade IgG *H. pylori* era cerca de 80 %, tanto para a casos e controles, que eram substancialmente mais elevados do que outras populações caucasianas e particularmente em controles livre de doença.

Dos possíveis mecanismos funcionais subjacentes do *H. pylori* para induzir câncer de pulmão se têm que “os pulmões desenvolvem a partir das mesmas células da endoderme que formam a mucosa do trato gastrointestinal e contem células que produzem hormônios peptídeos como gastrina”⁴⁶. Por tanto, “os níveis plasmáticos mais elevados de gastrina devido a *H. pylori* no estômago pode promover também proliferação celular nos pulmões”⁴⁶. Assim, se postula que o *H. pylori* possa induzir carcinogênese de pulmão em parte por intermédio dos

mecanismos semelhantes aos do câncer gástrico.

Embora o tabagismo como fator ambiental é a principal causa, a maioria dos fumantes nunca desenvolvem câncer de pulmão⁴⁷, sugerindo que oncogênese requer adicional co-fatores. Então Infecções e respostas imunes que medeiam a inflamação podem contribuir para a carcinogênese pulmonar^{47,48}. Provas que sustentam esta hipótese inclui associações de câncer de pulmão com: 1. elevado marcadores inflamatórios, como a proteína C-reativa, interleucina (IL)-6 e IL-8,^{49,50}; 2. doença pulmonar obstrutiva crônica, para que infecções podem contribuir^{51,52}; 3. polimorfismos do antígeno leucocitário humano em estudos de associação do genoma^{53,54} e; 4. infecções evidentes como tuberculose e pneumonia^{38,51}; sendo postulado como organismo para desempenhar um papel no câncer do pulmão o *H. pylori*^{40,41}.

Com base nos estudos anterior, inconclusivos para a correlação do *H. pylori* com câncer de pulmão e na evidência de que os potenciais mecanismos que suportam um papel potencial do *H. pylori* no câncer pulmão estão longe de ser claras, foi elaborado este estudo procurando contribuir com um fator além dos potenciais conhecidos de câncer de pulmão.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Realizou-se um estudo transversal dos pacientes acompanhados e registrados no sistema Kayser da Associação Norte Paranaense de Combate ao Câncer do Hospital Regional João de Freitas (Arapongas, Paraná, Brasil), no período do 01 de março do ano 2010 a 30 de novembro de 2013 (três anos e nove meses), que apresentavam o diagnóstico de câncer de pulmão.

Encontraram-se trinta e um pacientes, nos quais se verifica a presença dos seus prontuários, os laudos de anatomia patológica com resultado de câncer de pulmão segundo o CID-10, telefone, laboratório que avaliou a mostra e dados sobre ser ou não fumante.

Do total de pacientes só foram encontrados vinte cinco prontuários e destes foram excluídos doze: dois não tinham laudo, quatro tinham laudos com questionável foco primário pulmonar, um não estava registrado no laboratório como câncer de pulmão, dois não foram fumantes ativos ou passivos, três não atenderam o telefone para confirmar se eram ou não fumantes.

Foram 13 os pacientes selecionados, confirmando-se por meio do prontuário e ligações telefônicas aos familiares que todos foram fumantes ativos ou passivos, e cujos resultados anatomopatológicos de câncer de pulmão tinham sido avaliados e descritos pelo laboratório Logos e pelo mesmo medico patologista.

De cada uma das 13 peças se colheram fragmentos de sua parte tumoral e não-tumoral, resultando 26 novas peças; nelas se procura a presença de *H. pylori* por meio

da imunohistoquímica que é a aplicação de métodos e técnicas imunológicas (reação antígeno-anticorpo), analisado pelo mesmo laboratório e médico patologista.

3. RESULTADOS

Dos 31 pacientes com diagnóstico de câncer de pulmão, em três anos nove meses, só 02 encontravam-se vivos.

Dos 13 pacientes que entraram ao estudo 02 eram mulheres e 11 eram homens, sendo homem o único caso vivo.

Das 26 peças anatomopatológicas para *H. pylori*, 22 resultaram positivas e 04 negativas.

Das peças positivas, 11 eram de tecido tumoral e 11 de tecido não-tumoral, as quais corresponderam a 11 pacientes, resultando que cada paciente deu positivo para suas duas amostras.

Das peças negativas, 02 eram de tecido tumoral e 02 de tecido não-tumoral, as quais corresponderam a 02 pacientes, resultando que cada paciente deu negativo para suas duas amostras.

Dentro dos resultados positivos se achavam as duas mulheres e o único homem vivo, pelo que os resultados negativos corresponderam a homens.

Das 11 peças anatômicas iniciais que deram positivas tanto no tecido tumoral e não-tumoral, 07 correspondiam a biópsia endobronquial, 02 a biópsias transbronquiais e 02 a lobectomias. As duas peças que resultaram negativas corresponderam a biópsias endobronquiais.

De acordo ao tipo histológico das peças que deram positivas para *H. pylori* foram 05 adenocarcinomas, 04 carcinomas de pequenas células, 02 carcinoma de células escamosas ou epidermoides. E das peças que deram negativas para *H. pylori* foram 01 adenocarcinomas e 01 carcinoma de células escamosas.

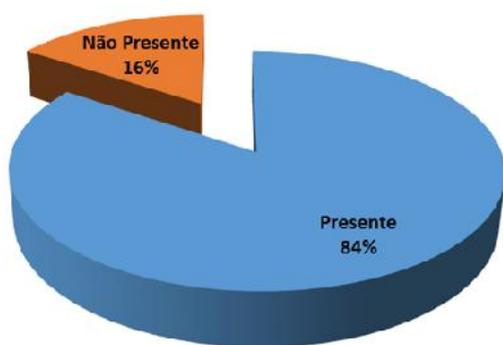


Figura 1. Presença de *H. Pylori* na população estudada.

Das amostras selecionadas que cumpriram com as exigências do estudo para evitar viés de seleção e que foram analisadas segundo o método de imunohistoquímica resultou que 84,6% do total da população

estudada apresentava *H. Pylori* (Figura 1), mas também 84,6% de probabilidade para *H. Pylori* no tecido tumoral e 84,6% no tecido não tumoral, porém 15,4% de negatividade para *H. Pylori* em cada um de ambos tecidos (Figura 2).

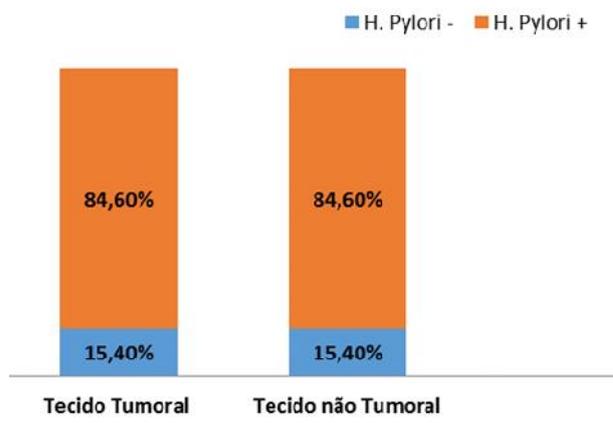


Figura 2. Presença de *H. pylori* no tecido pulmonar. H pylori -: indica ausência de *H. pylori* em ambos os tecidos; H pylori +: indica presença de *H. pylori* em ambos os tecidos.

Resultando que em 100% dos casos positivos para *H. pylori* no tecido tumoral também eram positivo para *H. pylori* no tecido não-tumoral. E para os casos negativos 100% também resulto negativo em ambos tecidos.

Então, pensar em quantas vezes a prevalência do fator de risco nos casos de tumor de pulmão é maior que a prevalência do fator de risco nos tecidos não-tumoral resulta um OR = 1, significando que as chances (odds) de um paciente apresentar *H. pylori* é igual no tecido tumoral e não-tumoral (Tabela 1).

Tabela 1. Presença *H. pylori* em tecido tumoral e não tumoral de pulmão.

	Tecido Tumoral	Tecido não-tumoral	
H. pylori	11	11	22
Não H. pylori	2	2	4
	13	13	26

OR= 1. Indica que as chances de um paciente apresentar *H. pylori* é igual no tecido tumoral e não-tumoral.

4. DISCUSSÃO

Todos os dados disponíveis sobre a infecção por *H. pylori* nos pulmões são baseados em estudos epidemiológicos transversais ou de caso-controle, sendo nossa pesquisa baseada num estudo transversal na escola dos pacientes porém as peças anatomopatológicas divididas em caso e controle.

Existem alguns discrepâncias entre os outros estudos, provavelmente devido aos diferentes paciente, características e diversidade dos métodos utilizados para detectar *H. pylori* (enzima-linked immunosorbent assay (ELISA) no soro e imunohistoquímica (IHC), PCR ou

cultura em tecidos), pelo que em nossa pesquisa fomos cuidadosos na escolha dos pacientes, as amostras e o método de análise.

Dos seis estudos anteriores de caso-controle, três encontraram moderada a forte aumento do risco de câncer de pulmão associado com *H. pylori* soropositividade^{39,40,41}, e três encontraram evidências estatisticamente não-significativa de uma associação positiva^{42,43,45}. Dois estudos não forneceram informações sobre tabagismo^{41,42}, e três deram informações limitadas sobre tabagismo^{39,40,43}. Só um avaliou o fator “tabagismo” que podem afetar a associação entre *H. pylori* soropositividade e câncer de pulmão porem só em homens⁴⁵.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados de estudos previamente publicados que suportam uma associação positivas e outros nulos para a hipótese de uma associação entre *H. pylori* e o câncer de pulmão, neste nosso estudo transversal evitando fatores de confusão, não se encontraram nenhuma evidência de uma associação entre *H. pylori* e o câncer de pulmão. Os resultados foram igualmente nulos para o tipo histológico, sendo as análises de gênero e mortalidade não significativos.

A maior parte das peças eram pequenas biopsias, onde se analisou a parte tumoral da não-tumoral, estas poderiam ter resultados alterados.

REFERÊNCIAS

- [1]. Nogueira INCA: Instituto nacional de câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de carcinoma pulmonar [Internet].2014[citado14 jul 2014]. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/pulmao>.
- [2]. Biesalski HK, Bueno de Mesquita B, Chesson A, et al. European Consensus Statement on Lung Cancer: risk factors and prevention. Lung Cancer Panel. CA Cancer J Clin. 1998; 48(3):167–76; discussion 164–166.
- [3]. Hecht S. Tobacco carcinogens, their biomarkers and tobacco-induced cancer. Nature Reviews. Cancer. 2003; 3(10):733–44. Nature Publishing Group.
- [4]. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. Nature Reviews Immunology. 2002; 2(5):372–7.
- [5]. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality from smoking in developed countries 1950–2000: Indirect estimates from National Vital Statistics. [S.l.]: Oxford University Press. 2006.
- [6]. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. American Review of Respiratory Disease. 1988; 137(5):1110–13.
- [7]. Villeneuve PJ, Mao Y. Lifetime e probability of developing lung cancer, by smoking status, Canada. Canadian Journal of Public Health. 1994; 85(6):385–8.
- [8]. Jiang W, et al. Comparisons of multiple characteristics between young and old lung cancer patients. Chin Med. J. (Engl). 2012; 125:72–80.
- [9]. Samet JM, et al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. Clin Cancer Res. 2009; 15:5626–45.
- [10]. Yang P. Lung cancer in never smokers. Semin. Respir Crit Care Med. 2011; 32:10–21.
- [11]. Thun MJ, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. PLoS Med. 2008; 5 e 185.
- [12]. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never-smokers: a different disease. Nat Rev Cancer. 2007; 7:778–90.
- [13]. Martel C, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. The Lancet Oncology. 2012; 13(6):607–15.
- [14]. Barry JM, et al. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. Lancet. 1983; 1:1273–75.
- [15]. Mitchell HM. The epidemiology of Helicobacter pylori. Curr. Top Microbiol Immunol. 1999; 241:11–30.
- [16]. Brown LM. Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol. 2000; 22:283–97.
- [17]. Chow WH, et al. An inverse relation between cagA+ strains of Helicobacter pylori infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. Cancer Res. 1998; 58:588–90.
- [18]. Hansen S, et al. Helicobacter pylori infection and risk of cardia cancer and non-cardia gastric cancer. A nested case-control study. Scand J Gastroenterol. 1999; 34:353–60.
- [19]. Oberg S, et al. Helicobacter pylori is not associated with the manifestations of gastro esophageal reflux disease. Arch Surg. 1999; 134:722–6.
- [20]. Lochhead P, et al. Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007; 21:281–97.
- [21]. Suerbaum S, et al. Helicobacter pylori infection. N Engl J Med. 2002; 347:1175–86.
- [22]. IARC. Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, Vol. 61. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1994; 1–241.
- [23]. Schneider S, et al. Targeting focal adhesions: Helicobacter pylori- host communication in cell migration. Cell Commun Signal. 2008; 6:2.
- [24]. Abdel-Monem MH, et al. Detection of Helicobacter pylori in adenotonsillar tissue of children with chronic adenotonsillitis using rapid urease test, PCR and blood serology: a prospective study. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2011; 75:568–72.
- [25]. Borkowski G, et al. A possible role of Helicobacter pylori infection in the etiology of chronic laryngitis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 1997; 254:481–2.
- [26]. Bulut Y, et al. Association of cagA+ Helicobacter pylori with adenotonsillar hypertrophy. Tohoku J Exp Med. 2006; 209:229–33.
- [27]. Cirak MY, et al. Detection of Helicobacter pylori and its CagA gene in tonsil and adenoid tissues by PCR. Arch Otolaryngol Head. Neck Surg. 2003; 129:1225–9.

- [28]. Elsheikh MN, *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous ulcerations in mucosa-associated lymphoid tissues of the pharynx. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005; 131:804–8.
- [29]. Kaptan ZK, *et al.* Determination of *Helicobacter pylori* in patients with chronic nonspecific pharyngitis. *Laryngoscope.* 2009; 119: 1479–83.
- [30]. Lin HC, *et al.* Difference of *Helicobacter pylori* colonization in recurrent inflammatory and simple hyperplastic tonsil tissues. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010; 136:468–70.
- [31]. Morinaka S, *et al.* Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope.* 2003; 113:1557–63.
- [32]. Ozdek A, *et al.* A possible role of *Helicobacter pylori* in chronic rhino sinusitis: a preliminary report. *Laryngoscope* 2003; 113:679–82.
- [33]. Wibawa T, *et al.* Isolation of viable *Helicobacter pylori* in the tonsillar tissues of chronic tonsillitis patients. *J Infect Dev Ctries.* 2011; 5:561–4.
- [34]. Malfertheiner MV, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the respiratory system: a systematic review of the literature. *Digestion.* 2011; 84:212–20.
- [35]. Roussos A. *et al.* Respiratory diseases and *Helicobacter pylori* infection: is there a link? *Respiration.* 73:708–14.
- [36]. Suzuki H, *et al.* Extra gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2011; 16(suppl. 1):65–9.
- [37]. Mitz HS, *et al.* Demonstration of *Helicobacter pylori* in tracheal secretions. *J Am Osteopath Assoc.* 1993; 93:87–91.
- [38]. Engels EA. Inflammation in the development of lung cancer: epidemiological evidence. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2008; 8:605–15.
- [39]. Behroozian, R. *et al.* The assessment of probable relationship between lung cancer and *Helicobacter pylori* infection. *Trop Gastroenterol.* 2010; 31:34–36.
- [40]. Ece F, *et al.* Does *Helicobacter pylori* infection play a role in lung cancer? *Respir Med.* 2005; 99:1258–62.
- [41]. Gocyk W, *et al.* *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit.* 2000; 6:1085–92.
- [42]. Najafzadeh K, *et al.* H. pylori seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol.* 2007; 13:2349–51.
- [43]. Philippou N, *et al.* *Helicobacter pylori* seroprevalence in patients with lung cancer. *World J Gastroenterol.* 2004; 10:3342–4.
- [44]. Zhuo WL, *et al.* Assessment of the relationship between *Helicobacter pylori* and lung cancer: a meta-analysis. *Arch. Med. Res.* 2009; 40:406–10.
- [45]. Koshiol J, *et al.* *Helicobacter pylori* seropositivity and risk of lung cancer. *PLoS One.* 2012; 7 e 32106.
- [46]. Gocyk W, Niklinski T, Olechnowicz H, Duda A, Bielanski W, *et al.* *Helicobacter pylori*, gastrin and cyclooxygenase-2 in lung cancer. *Med Sci Monit.* 2000; 6: 1085–92.
- [47]. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene* 2002; 21:7307–25.
- [48]. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007; 7:778–90.
- [49]. Chaturvedi AK, Caporaso NE, Katki HA, Wong HL, Chatterjee N, *et al.* C-reactive protein and risk of lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2719–26.
- [50]. Pine SR, Mechanic LE, Enewold L, Chaturvedi AK, Katki HA, *et al.* Increased Levels of Circulating Interleukin 6, Interleukin 8, C - reactive protein, and Risk of Lung Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2011; 103:1112–22.
- [51]. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2011; 6 e 17479.
- [52]. Koshiol J, Rotunno M, Consonni D, Cecilia Pesatori AC, De Matteis S, *et al.* Chronic obstructive pulmonary disease and altered risk of lung cancer in a population-based case-control study. *PLoS ONE.* 2009; 4 e7380.
- [53]. Kohno T, Kunitoh H, Mimaki S, Shiraishi K, Kuchiba A, *et al.* Contribution of the TP53, OGG1, CHRNA3, and HLA-DQA1 Genes to the Risk for Lung Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* 2011; 6:813–17.
- [54]. Kohno T, Kunitoh H, Shimada Y, Shiraishi K, Ishii Y, *et al.* Individuals susceptible to lung adenocarcinoma defined by combined HLA-DQA1 and TERT genotypes. *Carcinogenesis.* 2010; 31:834–41.
- [55]. Joe B. Putman Jr. Pulmão, parede torácica, pleura e mediastino. Em: Sabiston. Tratado de Cirurgia. Fundamentos biológicos da prática cirúrgica moderna. 19ª ed. Espanha: Ed. Elsevier. 2013; 1564-1610.