

***H. PYLORI* VERSUS ÚLCERA GÁSTRICA NAS EDA DO HCTCO**

H. Pylori versus gastric ulcer in HCTCO EDA.

*Bárbara M A Vieira; Carlos P. Nunes*²

¹ Graduanda em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

² Professora do curso de Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO

RESUMO

Introdução. O *Helicobacter Pylori* é uma bactéria gram negativa, com formato espiralar, com 4 a 6 flagelos. Considerada provavelmente a infecção mais comum em humanos, colonizando a mucosa gástrica e contribuindo para destruição das células gástricas, causando entre outras doenças, úlcera gástrica. Sua prevalência aumenta com a idade e com baixo nível socioeconômico do hospedeiro e não se modifica com gênero. Apesar de grande parte da população mundial ser infectada pelo *H. pylori*, apenas uma pequena parcela desenvolve alguma enfermidade, indicando que outros fatores devem estar envolvidos na gênese dessas doenças como mecanismos patogênicos da bactéria, predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente resultando em diferentes evoluções clínicas. O objetivo foi determinar a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* associada à úlceras gástricas diagnosticadas por endoscopia digestiva alta no Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano.

Métodos: Foram analisados dados de 1.403 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta no período de julho de 2014 a julho de 2016, e os achados endoscópicos de úlcera gástrica foram correlacionados com resultados de teste da urease, faixa etária e gênero. O programa Excel foi utilizado para interpretação de dados. **Resultados:** A prevalência do *H. Pylori* foi de 36,1%, com uma leve preferência pelo sexo masculino. A prevalência de úlcera gástrica foi de 1,5%, com leve preferência pelo sexo masculino e com 31,57 % positivos no teste da urease.

Conclusões: Além da infecção pelo *H. Pylori*, outros fatores fisiopatológicos da bactéria ou do ambiente necessitam estar envolvidos para o desenvolvimento de úlcera gástrica.

Descritores: *Helicobacter pylori*, endoscopia digestiva alta, gastrite, úlcera péptica.

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter Pylori* is a gram-negative, spiral-shaped bacterium with 4 to 6 flagella. Considered probably the most common infection in humans, colonizing the gastric mucosa and contributing to the destruction of the gastric cells, causing, among other diseases, gastric ulcer. Its prevalence increases with age and with low socioeconomic status of the host and does not change with gender. Although a large part of the world population is infected by *H. pylori*, only a small portion develops some disease, indicating that other factors must be involved in the genesis of these diseases as pathogenic mechanisms of the bacterium, genetic predisposition of the host and the environment resulting in Different clinical evolutions. The aim was to determine the prevalence of *H. pylori* infection associated with gastric ulcer diagnosed by upper gastrointestinal endoscopy at the Hospital of the clinics of Teresópolis Costantino Ottaviano. **Methods:** Data from 1,403 patients submitted to upper gastrointestinal endoscopy from July 2014 to July 2016 were analyzed, and endoscopic gastric ulcer findings were correlated with urease, age, and gender test results. The Excel program was used for data interpretation. **Results:** The prevalence of *H. pylori* was 36.1%, with a mild preference for males. The prevalence of gastric ulcer was 1.5%, with mild preference for males and 31.57% positive for the urease test. **Conclusions:** In addition to *H. pylori* infection, other pathophysiological factors of the bacterium or environment need to be involved in the development of gastric ulcer.

Keywords: *Helicobacter pylori*, upper gastrointestinal endoscopy, gastritis, peptic ulcer.

1. Introdução

O *Helicobacter Pylori* é uma bactéria gram negativa, com formato espiralar, com 4 a 6 flagelos¹. Considerada provavelmente a infecção mais comum em humanos, colonizando a mucosa gástrica e contribuindo para destruição das células gástricas, causando entre outras doenças, a úlcera gástrica. Sua prevalência aumenta com a idade e com baixo nível socioeconômico do hospedeiro e não se modifica com gênero^{1,2}.

Apesar de grande parte da população mundial ser infectada pelo *H. pylori*, apenas uma pequena parcela desenvolve alguma enfermidade, indicando que outros fatores devem estar envolvidos na gênese dessas doenças como mecanismos patogênicos da bactéria, predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente resultando em diferentes evoluções clínicas^{1,2}. Dentre os mecanismos patogênicos mais importantes estão os fatores de virulência da bactéria, a resposta inflamatória da mucosa e a alteração da secreção gástrica^{1,2}.

É sabido que a secreção gástrica participa da gênese da doença ulcerosa péptica e também que o *H. Pylori* está associado à diminuição da liberação de somatostatina, que normalmente inibe a produção de gastrina, levando a uma hipergastrinemia^{1,2}.

Acredita-se que o *H. Pylori* associado à gastrite, levaria a diminuição da defesa dessa mucosa através de um processo inflamatório agudo e crônico^{1,3}. O diagnóstico do *H.Pylori* pode ser realizado por diversos testes invasivos ou não invasivos. Os invasivos são dependentes de endoscopia para coleta de biópsia como o teste da urease, cadeia de polimerase (PCR), histologia e cultura. Os não invasivos incluem teste respiratório da uréia, teste do antígeno fecal e sorologia. A escolha do método é feita de acordo com a situação clínica do paciente^{1,4}. Neste estudo foi utilizada endoscopia digestiva alta associada ao teste da urease, método de escolha em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta sendo altamente específico e sensível.

Esse estudo tem como objetivo determinar a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* na população de Teresópolis submetida à endoscopia digestiva alta no período de julho de 2014 a julho de 2016 e relacionar com o diagnóstico de úlcera gástrica.

2. Métodos

Foi realizado um estudo observacional retrospectivo de dados de pacientes submetidos á endoscopia digestiva alta e teste da urease no serviço do Hospital das Clínicas de Teresópolis Costantino Ottaviano. Os dados pessoais, achados endoscópicos e resultados dos testes da urease foram pesquisados no arquivo eletrônico do serviço de endoscopia gastrointestinal deste Hospital.

Foram incluídos no estudo mil quatrocentos e três pacientes que realizaram o exame endoscópico no período de julho de 2014 a julho de 2016. Foram excluídos cento e sessenta pacientes que faltaram dados pessoais ou que não realizaram teste da urease, restando mil duzentos e quarenta e três pacientes inclusos no estudo. Assim, foi analisada a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* através do teste da urease e relacionada com o diagnóstico de úlcera gástrica, faixa etária e gênero.

Foi utilizado o programa de computação Excel para interpretação de dados e confecção de tabelas.

3. Resultados

Dos mil duzentos e quarenta e três pacientes selecionados, quatrocentos e quarenta e nove tiveram teste da urease positivo (36,1%) e setecentos e noventa e quatro testes da urease negativo (63,8%).

Em relação ao gênero, oitocentos e vinte nove pacientes são do sexo feminino (66,6%) e quatrocentos e quatorze masculino (33,3%), sendo feminino e positivo no teste da urease duzentos e setenta e dois (60,57%) e masculino também positivo no teste cento e setenta e sete (39,42%).

A média de idade dos pacientes foi de 50,82 anos, sendo a média de idade dos positivos no teste da urease de 51,71 anos.

Foram diagnosticados com úlcera gástrica dezenove pacientes (1,5%), sete do sexo feminino (31,5%) e doze do sexo masculino (68,42%). Apenas seis (31,57%) desses pacientes tiveram teste da urease positivo, sendo um do sexo feminino e cinco do sexo masculino. A média de idade dos pacientes com úlcera gástrica foi de 51,80 anos.

4. Discussão

O *Helicobacter Pylori* é uma bactéria gram negativa, com formato espiralar, com 4 a 6 flagelos^{1,2}. Considerada provavelmente a infecção mais comum em humanos, colonizando a mucosa gástrica e contribuindo para destruição das células gástricas. Sua prevalência aumenta com a idade e com baixo nível socioeconômico do hospedeiro e não se modifica com gênero^{1,2}.

A principal via de transmissão é a interpessoal, podendo ser oral-oral ou oral-fecal. Acredita-se que o vômito e o refluxo esofágico possam ser um meio de propagação da bactéria, visto que já foi identificada no suco gástrico de pacientes infectados, havendo então a possibilidade de transmissão gastro-oral^{1,2}.

Apesar de grande parte da população mundial ser infectada pelo *H. pylori*, apenas uma pequena parcela desenvolve alguma enfermidade, indicando que outros fatores devem estar envolvidos na gênese dessas doenças como mecanismos patogênicos da bactéria, predisposição genética do hospedeiro e o meio ambiente resultando em diferentes evoluções clínicas^{1,2}. Dentre os mecanismos patogênicos mais importantes estão os fatores de virulência da bactéria, a resposta inflamatória da mucosa e a alteração da secreção gástrica^{1,2}.

Dentre os fatores de virulência bacteriana temos a aderência, urease, fosfolipase, citotoxina e gene *cagA*. A aderência acontece através de um tropismo que o *H. pylori* tem pela mucosa gástrica, ligando-se às células epiteliais, essa adesão parece atuar na patogênese da infecção por lesão direta da célula epitelial, fazendo com que os produtos tóxicos liberados pela bactéria atuem nas células produzindo citocinas^{1,2}.

A urease é uma enzima produzida pela bactéria que hidrolisa a uréia em amônia e CO₂, produzindo um meio alcalino permitindo sua sobrevivência em meio ácido. A fosfolipases A2 e C alteram a integridade celular e a camada hidrofóbica da barreira gástrica, permitindo a retrodifusão de íons de hidrogênio¹.

Todas as cepas são portadoras do gene *vacA*, porém, apenas algumas produzem uma citotoxina vacuolizante que lesa o epitélio. Essas cepas são mais encontradas em pacientes portadores de úlcera péptica, atrofia gástrica e câncer gástrico¹. O gene *cagA* é um marcador de produção de citotoxina e codifica a proteína *cagA*, essas cepas são mais virulentas que as cepas *cagA* negativas, causando maior grau de infiltração de polimorfonucleares, interleucina 8 e tem mais associação com cepas *vacA* sendo mais encontrados em portadores de úlcera duodenal, atrofia gástrica e carcinoma gástrico¹.

A infecção pelo *H. pylori* causa um infiltrado inflamatório na mucosa gástrica de neutrófilos, monócitos, linfócitos e plasmócitos e a expressão de citocinas pró-inflamatórias como interleucinas 1, 2, 6 e 8, fator de necrose tumoral alfa e interferon gama. Essas respostas inflamatórias e imunes agravam a lesão da mucosa gástrica e são incapazes de eliminar a bactéria. Assim, acredita-se que essas respostas inflamatórias e imunes associadas a fatores de virulência da bactéria causem doenças gastroduodenais diferentes¹.

É sabido que a secreção gástrica participa da gênese da doença ulcerosa péptica e também que o *H. Pylori* está associado à diminuição da liberação de somatostatina, que normalmente inibe a produção de gastrina, levando a uma hipergastrinemia. Como consequência ocorre maiores níveis de ácido no duodeno devido a maior produção de ácido pelo estômago e menor produção de bicarbonato, predispondo o duodeno a uma metaplasia gástrica permitindo a infecção da bactéria nessas áreas levando a duodenite crônica e úlcera^{1,2}.

A úlcera gástrica geralmente é única, localizada na região da pequena curvatura do antro, próximo à incisura angular. Sua formação está relacionada à deficiência de fatores defensivos da mucosa contra o efeito do ácido e da pepsina^{1,3}. Acredita-se que o *H. Pylori*, associado à gastrite, levaria a diminuição da defesa dessa mucosa através de um processo inflamatório agudo e crônico^{1,3}. Os homens têm taxas mais elevadas de desenvolvimento de úlcera gástrica em alguns estudos, o que pode estar relacionado com estilo de vida como fumo, estresse e álcool^{1,3}.

O diagnóstico do *H.Pylori* pode ser realizado por diversos testes invasivos ou não invasivos. Os invasivos são dependentes de endoscopia para coleta de biópsia como o teste da uréase, cadeia de polimerase (PCR), histologia e cultura. Os não invasivos incluem teste respiratório da uréia, teste do antígeno fecal e sorologia. A escolha do método é feita de acordo com a situação clínica do paciente^{1,4}. Neste estudo o método utilizado foi endoscopia digestiva alta associada ao teste da urease.

O teste da urease é o método de escolha em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta sendo altamente específico e sensível. Utiliza-se uma amostra de biópsia de mucosa que é colocada em um meio contendo uréia e um marcador de pH (vermelho fenol), a urease então hidrolisa a uréia em amônia e dióxido de carbono causando um aumento no pH e mudança da cor do meio de amarelo para vermelho/rosa, se essa mudança ocorrer dentro das primeiras 24 horas o teste é considerado positivo. A sensibilidade desse teste é menor se o paciente estiver em uso de bloqueadores dos receptores de H2 e inibidores da bomba de prótons^{1,4,5,6}.

O PCR apresenta altíssima especificidade e sensibilidade, podendo ser realizado através de biópsias gástricas ou duodenais, suco gástrico, placa dentária, saliva, cultura e fezes. São utilizados para identificação da bactéria os genes rRNA 16s rRNA, ureA e glmM¹.

A histologia é outro método de alta especificidade e sensibilidade, capaz de não só identificar a bactérias, mas também avaliar o tipo e a intensidade da inflamação da mucosa. É realizado após endoscopia digestiva alta, com retirada de fragmentos que são corados por uma variedade de colorações por várias horas ou até mesmo dois dias para obter o resultado. Pode ser utilizada coloração histológica como Giemsa, hematoxilina e eosina Warthin-Starry, Steiner ou carbofucsina¹.

A cultura é o método mais específico para identificação da bactéria e é o único método que determina susceptibilidade antimicrobiana. O isolamento da bactéria é difícil, seu crescimento é afetado por vários fatores como biópsia, meio, duração, transporte, uso prévio de medicamentos, sendo menos utilizada para diagnóstico, sendo usada mais para pesquisas¹.

No teste respiratório da uréia o paciente ingere uma solução de uréia marcada com isótopos de carbono (C13 e C14), a urease produzida pela bactéria converte a uréia em amônia e CO₂, com o carbono marcado que é absorvido pela circulação e eliminado na expiração. O paciente expira em um recipiente onde o carbono marcado é detectado por cintilação ou espectrografia. Tem alta sensibilidade e especificidade, e por não ser invasivo é o método de escolha para controle de cura e estudos epidemiológicos^{1,5}.

O teste do antígeno fecal é o método não invasivo utilizado para diagnóstico e controle de cura caso o teste respiratório da uréia não esteja disponível⁵.

A sorologia se baseia na identificação de anticorpos específicos (imunoglobulina G) contra essa bactéria, sendo realizada geralmente através do ELISA ou látex-aglutinação. Por ser não invasivo tem sido utilizado em estudos epidemiológicos^{1,5}.

A melhor terapia para erradicação do *H. pylori*, até o momento, tem como base uma combinação de pelo menos três medicamentos utilizadas por tempo variável. No Brasil, o tratamento inicial tem como primeira opção de um inibidor de bomba de próton na dose padrão, amoxicilina 1 g e Claritromicina 0,5 g, administradas duas vezes por dia durante sete dias. Para pacientes com história de alergia a penicilina recomenda-se substituir a amoxicilina por furazolidona 200 mg duas vezes ao dia⁵.

Em caso de falência da erradicação com a terapia tripla inicial emprega-se o tratamento de resgate. No Brasil, os tratamentos de segunda linha utilizados são: Inibidores da bomba de prótons (duas vezes ao dia dose padrão) + levofloxacino (500 mg uma vez ao dia) + amoxicilina (1 g duas vezes ao dia) por dez dias ou então Inibidor da bomba de prótons (dose padrão duas vezes ao dia) + levofloxacino (500 mg uma vez ao dia) + furazolidona (200 mg duas vezes ao dia) por sete a dez dias⁵.

Uma terceira linha de tratamento, como resgate adicional, pode-se utilizar a terapia quádrupla: Inibidor da bomba de prótons (dose padrão duas vezes ao dia) + sal de bismuto (240 mg duas vezes ao dia) + amoxicilina (1g duas vezes ao dia) ou doxiciclina (100 mg duas vezes ao dia) + furazolidona (200 mg duas vezes ao dia) por quatorze a dez dias⁵.

O controle de cura é feito normalmente por testes não invasivos, sendo o teste respiratório da urease o preferencial, após quatro a seis semanas do fim do tratamento, com o paciente sem uso de inibidor da bomba de prótons⁵.

No presente estudo, a prevalência da infecção pelo *H. Pylori* foi de 36,1 %, menor que o encontrado em outros estudos prévios realizados no Brasil e em outras localidades do mundo, como no estudo realizado por MARQUES, S. B que encontrou uma prevalência de 53%, SABER, T. e col que encontraram 72,8% e ARCHAMPONG, T. N. A. e col. 75%^{4,7,8}.

ARCHAMPONG, T. N. A. e col. encontraram uma prevalência de 23,5% de pacientes com úlcera gástrica e positivo para *H. pylori*, uma prevalência que apesar de baixa, é superior ao presente estudo que encontrou uma prevalência de 1,5%. Uma leve preferência pelo sexo masculino nos pacientes com úlcera gástrica foi encontrada por MARQUES, S. B, 54%, corroborando com presente estudo que encontrou 68,42%^{4,8}.

MARQUES, S. B encontrou uma média de idade entre os pacientes positivos para o teste da urease de 51,14 anos, que corrobora com presente estudo que encontrou média de 51,71 anos. Vão contra ao encontrado nesse estudo a preferencia pelo sexo masculino, onde MARQUES, S. B encontrou 52,86% de masculino positivo no teste da urease e o presente estudo encontrou 39,42%⁴.

5. Conclusão

A prevalência da infecção pelo *H. Pylori* na amostra de prontuários estudados foi menor que em estudos prévios realizados no Brasil, porém, não é possível identificar se algum dos pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta e teste da urease estava em uso prévio de bloqueadores dos receptores de H2 e inibidores da bomba de prótons que diminuem a sensibilidade desse teste.

As úlceras gástricas tiveram baixa prevalência, mesmo entre os pacientes positivos para *H. Pylori*, e apesar de leve a preferência pelo sexo masculino, concorda com outras pesquisas. O que nos faz pensar que além da infecção pelo *H. Pylori*, outros fatores fisiopatológicos da bactéria ou do ambiente necessitam estar envolvidos para o desenvolvimento de úlcera gástrica.

6. Agradecimento

Ao Professor Maggione pelo apoio, incentivo e confiança ao trabalho, contribuindo grandemente para minha formação acadêmica.

7. Referências

1. Siqueira JS, Lima PSS. et al. Aspectos gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* Revisão. 2007;39(1):9-13.
2. Ladeira MSP, Salvadori DMF, Rodrigues MAM.. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial. 2003;39(4):335-42.

3. Martins LC, Corvelo TC et al. Soroprevalência de anticorpos contra o antígeno CagA do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera gástrica na região Norte do Brasil, Rev Soc Bras Med Trop. 2002;35(4):307-10.
4. Marques SB. Prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* associada às afecções diagnosticadas por endoscopia digestiva alta: análise retrospectiva de 1478 casos. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2009.
5. Coelho LG, Maguinilk I. 3 ° Consenso Brasileiro de *Helicobacter pylori*. Federação Brasileira de Gastroenterologia. 2011.
6. Caetano A, Felix VN, Coimbra FTV, Ganc AJ. **Estudo comparativo de métodos diagnósticos**. Arq Gastroenterol.2008;45(3).
7. Saber T, Ghonaim MM et al. Association of Helicobacter pylori cagA Gene with Gastric Cancer and Peptic Ulcer in Saudi Patients. The Korean Society for Microbiology and Biotechnology. 2015;25(7):1146-53.
8. Archamont TNA, Aamah RH. et al. Factors associated with gastro-duodenal disease in patients undergoing upper GI endoscopy at the Korle-Bu Teaching Hospital, Accra, Ghana. African Health Sciences. 2016;16(2).
9. Godoy APO, Miranda MCB, Paulino LC, Mendonça S, RIBEIRO ML, PEDRAZZOLI Jr J. Análises das impressões digitais de DNA e de fatores de virulência de linhagens de *Helicobacter pylori*. Arq Gastroenterol. 2007;44(2):07-12.
10. Silva MR, Sampaio A, Almeida A, Carvalho L. Identificação dos polimorfismos dos genes IL1B, IL1RN e TNFA na gastrite crônica associada a infecção por *Helicobacter pylori* e no carcinoma gástrico. J Port Gastreterol 2008; 5: 8-14
11. Muller LB, Fagundes RB, MORAES CC, Rampazzo A. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras de câncer gástrico em pacientes dispépticos. Arq Gastroenterol. 2007;44(2):93-8.
12. Guimarães J, Corvelo TC, Barille KA. *Helicobacter pylori*: fatores relacionados à sua patogênese. Rev Para Med. 2008;22(1):33-8.

13. Bilman FB, Özdemir M. et al. Prevalence of *H. pylori* in gastric biopsy specimen in the southeastern region of Turkey. JIDC. 2016;10(11):1177-82.
14. Chen L, Chang L, Hua C, Hsieh B, Chen S, Chien R. Analyzing the influence of gastric intestinal metaplasia on gastric ulcer healing in *Helicobacter pylori*-infected patients without atrophic gastritis. BMC Gastroenterology. 2017;17(1).
15. Ghosh N, Ghosh P, Lesh K, Mukhopadhyay AK, Swanakar S.. Attenuation of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation by prior cag-strain (AM1) infection in C57BL/6 mice. Gut Pathog. 2017;9(14).