



## **GASTRITE CRÔNICA INDUZIDA POR *Helicobacter pylori* COMO AGENTE DE RISCO PARA O CARCINOMA GÁSTRICO**

### ***Helicobacter pylori*-INDUCED CHRONIC GASTRITIS AS A RISK AGENT FOR GASTRIC CARCINOMA**

Geovana Rita Joslin<sup>1</sup>

Mario Rene Sibut Mares de Souza<sup>2</sup>

#### **Resumo**

A infecção por *Helicobacter pylori*, uma bactéria gram-negativa encontrada na mucosa gástrica em grande parte da população mundial, é uma das principais causas de inflamação crônica do revestimento do estômago, conhecida como gastrite. Este microrganismo oportunista consegue sobreviver no ambiente ácido do estômago, causando danos às células da mucosa e criando condições favoráveis para mutações celulares. Decorrente da relevância dessa temática, o presente trabalho tratou do *H. pylori* como agente de risco para o carcinoma gástrico e teve por objetivos relatar como a bactéria está relacionada as lesões que levam ao surgimento do carcinoma gástrico, identificando as cepas mais agressivas à mucosa gástrica, bem como descrevendo a sequência de processos danosos ao tecido gástrico, desde a infecção pela bactéria até o surgimento do câncer gástrico, além de detalhar as possíveis opções de tratamento e diagnóstico. Estudos indicam que a presença de *H. pylori* aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de câncer gástrico, devido à inflamação prolongada que pode levar a alterações celulares pré-cancerígenas e, conseqüentemente, ao câncer. A erradicação da bactéria através de tratamento com antibióticos é fundamental para prevenir a doença oncológica em pacientes com gastrite crônica. Assim, a vigilância e o tratamento precoce são cruciais para diminuir a ocorrência dessa grave condição clínica. Para tanto, foi realizada a revisão bibliográfica de tal temática em artigos científicos de revisão e originais. Desta maneira, este estudo buscou contribuir para a conscientização da devida importância de um tratamento correto visando a erradicação do microrganismo, em prol do decrescente número de câncer gástrico.

**Palavras-chave:** Citotoxina. Mucosa gástrica. Antibioticoterapia. Resposta-imunológica.

#### **Abstract**

Infection by *Helicobacter pylori*, a gram-negative bacterium found in the gastric mucosa in a large part of the world's population, is one of the main causes of chronic inflammation of the stomach lining, known as gastritis. This opportunistic microorganism can survive in the acidic environment of the stomach, causing damage to the mucosal cells and creating favorable conditions for cellular mutations. Due to the relevance of this topic, this study addressed *H. pylori* as a risk agent for gastric carcinoma and aimed to report how the bacterium is related to the lesions that lead to the emergence of gastric carcinoma, identifying the most aggressive strains to the gastric mucosa, as well as describing the sequence of processes damaging gastric tissue, from infection by the bacterium to the emergence of gastric cancer, in addition to detailing the possible treatment and diagnostic options. Studies indicate that the presence of *H. pylori* considerably increases the risk of developing gastric cancer, due to prolonged inflammation that can lead to precancerous cellular changes

1 Acadêmica do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: geovanajoslin@gmail.com

2 Docente do curso de Biomedicina da Universidade Tuiuti do Paraná (Curitiba, PR). Endereço para correspondência: mario.rene@utp.br



and, consequently, cancer. Eradication of the bacteria through antibiotic treatment is essential to prevent oncological disease in patients with chronic gastritis. Therefore, surveillance and early treatment are crucial to reduce the occurrence of this serious clinical condition. To this end, a bibliographic review of this topic was carried out in scientific review articles and originals. Thus, this study sought to contribute to raising awareness of the importance of correct treatment aimed at eradicating the microorganism, in favor of decreasing the number of gastric cancers.

*Keywords:* Cytotoxin. Gastric mucosa. Antibiotic therapy. Immune-response.

## 1 Introdução

A inflamação persistente do revestimento do estômago é chamada de gastrite crônica, a qual pode ser causada por inúmeros fatores, tendo o *Helicobacter pylori* como um dos principais agentes. Uma vez que o *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa capaz de colonizar o estômago humano, ela se relaciona a diversos distúrbios gastrointestinais, incluindo gastrite e até mesmo câncer gástrico (SIPPONEN e MAAROOS, 2015). Assim, essa habilidade da bactéria, em sobreviver em um ambiente tão ácido como o estômago, é atribuída a sua capacidade de produzir urease, convertendo ureia em amônia, o que a protege, neutralizando parcialmente a acidez estomacal (GUPTA, 2019).

Portanto, levando em consideração que a maioria dos cânceres gástricos estão relacionados com o *H. pylori*, a erradicação da bactéria anteriormente ao surgimento de alterações histológicas pré-cancerosas malignas se expressa em prol de prevenir o câncer gástrico (COELHO e COELHO, 2021). Ademais, o carcinoma gástrico como consequência de uma gastrite crônica por *H. pylori* apresenta desafios terapêuticos afetando diretamente na propagação e malignidade da doença.

Desse modo, a compreensão de alguns obstáculos no desenvolvimento da doença, auxiliará a aperfeiçoar estratégias terapêuticas mais eficazes. Assim como, alertar sobre a importância da prevenção e do manejo adequado da gastrite crônica causada por *H. pylori* pode reduzir o risco de carcinoma gástrico e progredir em prol de uma melhor saúde pública.

O objetivo deste estudo é o de conhecer e entender umas das principais causas de morte por câncer no mundo que se relaciona ao carcinoma gástrico. A correlação entre a gastrite crônica causada pelo *Helicobacter pylori* e a manifestação do carcinoma gástrico é bem estabelecida. Desta forma, compreender essa associação se faz essencial para o diagnóstico precoce, tratamento eficaz e prevenção.

## 2 Metodologia

Este estudo foi fundamentado em uma revisão bibliográfica, utilizando publicações provenientes de bancos de artigos científicos disponíveis nos portais Scielo, Medline, Google Acadêmico e PubMed. Foram consultados artigos originais e de revisão sobre a associação entre a



gastrite crônica causada por *H. pylori* e o carcinoma gástrico, empregando os seguintes descritores: citotoxina; mucosa gástrica; antibioticoterapia e resposta-imunológica. Tal levantamento teórico se concentrou a um marco temporal de dez anos. Sendo adotado como critério de exclusão materiais em duplicata. O período de pesquisa bibliográfica e escrita entre os meses de fevereiro a dezembro de 2024.

## 3 Discussão

### 3.1 Gastrite Crônica

Segundo Penneli et al. (2020), o termo “gastrite” provém das palavras gregas *gastyr* gastrós e refere-se a qualquer processo inflamatório que envolva o estômago, sendo confirmado por avaliação histológica. A inflamação patológica do estômago pode ser categorizada utilizando diversos critérios. Entre os mais comuns estão os critérios temporais, os quais distinguem a gastrite em formas aguda (autolimitada) e crônica (não autolimitada).

Baseada em fatores etiológicos a Conferência de Consenso de Kyoto de 2015, classificou as diferentes formas de gastrite da seguinte forma: gastrite autoimune, fleuma gástrica, gastrite infecciosa (gastrite bacteriana, gastrite viral, gastrite fúngica, gastrite parasitária), gastrite por outras doenças, gastrite por causas externas, gastrite por causas específicas, gastrite induzida por medicamentos, gastrite alcoólica, gastrite por radiação e gastrite química (SUGANO et al., 2015).

A gastrite crônica é uma condição frequente no sistema gastrointestinal caracterizada por uma evolução prolongada e gradual (HUA et al., 2023). É uma patologia que afeta a glândula intrínseca da mucosa, acarretada por danos constantes na mucosa gástrica. A gastrite crônica está frequentemente relacionada à incidência de câncer gástrico (CG), que é um dos tipos mais comuns de tumores malignos (ZHOU et al., 2023).

Sipponen e Maaros (2015), relatam que a gastrite crônica tem sido reconhecida e estudada desde as primeiras décadas do século 20, mas ganhou maior destaque em 1982, após a descoberta do *Helicobacter pylori* por Warren e Marshall. Com os estudos realizados ao longo dos anos ficou evidente que essa bactéria é a principal causa da gastrite na maioria dos casos. Como consequência, ficou claro que a erradicação do *H. pylori* pode levar à cura da gastrite crônica, levando à normalização da mucosa gástrica, pelo menos nos casos em que a gastrite não progride para estágios finais atróficos (gastrite atrófica).

A gastrite crônica é subdividida em gastrite crônica não atrófica (nCAG) e gastrite atrófica crônica (CAG), baseando-se na observação de atrofia da mucosa durante a gastroscopia e na análise patológica (HUA et al., 2023).

Consoante explanado por Shah et al. (2021), a GA (gastrite atrófica) é considerada a primeira de uma cascata pré-cancerosa de múltiplas etapas, com estágios mais desenvolvidos, incluindo metaplasia intestinal gástrica (MIG), displasia e, por fim, adenocarcinoma gástrico. A GA é um



processo vagaroso, onde, após anos de inflamação da mucosa, ocorre uma redução gradual de tamanho das glândulas gástricas, podendo desaparecer completamente. Essas glândulas podem ser substituídas por tecido conjuntivo sendo caracterizada como atrofia não metaplásica, ou por um tipo diferente do epitélio o qual origina uma atrofia metaplásica, ou seja, metaplasia intestinal gástrica ou metaplasia pseudopilórica.

A gravidade e a distribuição topográfica das lesões atróficas são fatores determinantes bem estabelecidos do risco de câncer gástrico. Dois sistemas de classificação para avaliação de risco incluem os indicadores prognósticos, sendo eles: o Sistema Operativo de Avaliação da Metaplasia Intestinal Gástrica (OLGIM) e o (OLGA) Sistema Operativo de Avaliação da Gastrite (SHAH et al., 2021).

### 3.2 *Helicobacter pylori*

O *Helicobacter pylori* é amplamente disseminado globalmente como um dos principais patógenos bacterianos, com uma prevalência de cerca de 50% na população mundial. A infecção por *H. pylori* representa significativos riscos à saúde e sua resistência aos antibióticos tem aumentado, o que tem tornado seu tratamento cada vez mais desafiador nos últimos anos (OZTEKIN et al., 2021).

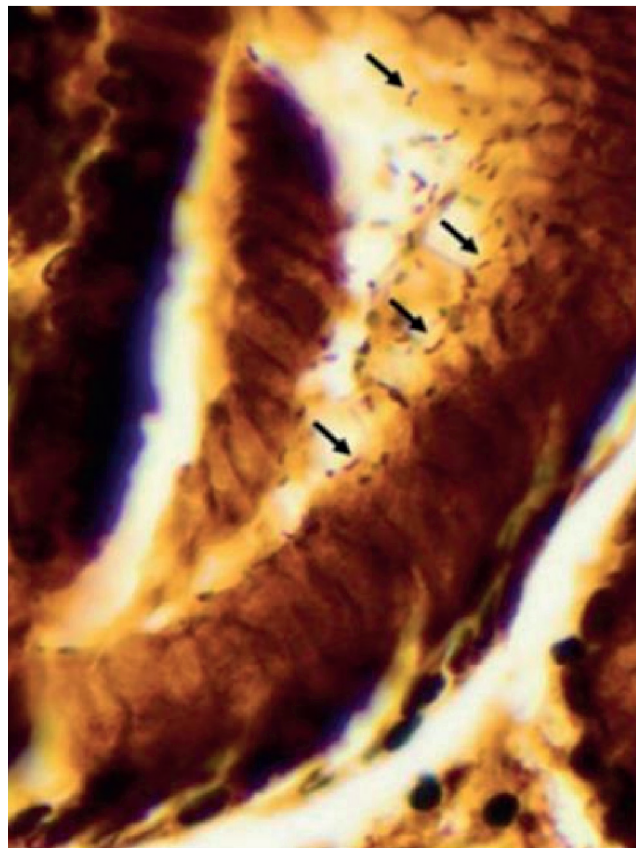
Zhou et al. (2023), trazem o *Helicobacter pylori* (Hp) como uma bactéria Gramnegativa unipolar, multiflagelada, de extremidade romba, curvada em espiral, microaeróbica, com comprimento de 2,5-4,0  $\mu\text{m}$  e largura de 0,5-1,0  $\mu\text{m}$  (Figura 1). A Hp possui alta capacidade de locomoção, podendo penetrar na camada de muco para lesar as células epiteliais da mucosa gástrica. Classificado como um importante patógeno capaz de sobreviver no estômago humano por um longo tempo. A infecção por *Helicobacter pylori* ocorre principalmente em 3 estágios: (1) colonização as células epiteliais da mucosa gástrica; (2) o escape ao ataque do sistema imunológico do hospedeiro; e (3) a liberação de toxinas que danificam a mucosa gástrica.

A infecção pela bactéria inevitavelmente resulta em gastrite crônica ativa. Embora em muitas pessoas a infecção possa permanecer assintomática ao longo da vida, em uma parcela significativa, ela desencadeia doenças gastroduodenais, incluindo úlcera péptica, câncer gástrico e linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica (MALT). Além disso, aumenta o risco de úlceras e hemorragias gastroduodenais em pacientes que fazem uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) como a aspirina, sendo também responsável pelos sintomas em um subgrupo de pacientes com dispepsia funcional (KATELARIS et al., 2023).

Ao que afirma Sharndama e MBA (2022), atualmente, não se conhece precisamente o modo de transmissão da bactéria, entretanto, há hipóteses de que seja transmitido através das vias oral-oral e fecal-fecal. Sendo a contaminação relacionada a alimentos e água contaminados. Outros fatores que desempenham papel na infecção estariam relacionados a má higiene, nutrição e diferenças nos determinantes geográficos.



Figura 1: Coloração Warthin-Starry, 400x. *Helicobacter pylori* são bactérias pequenas (3–5  $\mu\text{m}$ ), frequentemente encontradas ligadas ao epitélio foveolar (setas).



Fonte: FALKEIS-VEITS e VIETH, 2019, p.122.

### 3.2.1 Cepas do *Helicobacter pylori*

O processo evolutivo, que conduz à diversidade genética do organismo, implica em mutação, recombinação, migração, seleção e deriva genética. Esses elementos são geralmente suficientes para explicar as variações genéticas que ocorrem durante o processo evolutivo. Tais forças impulsionam a evolução do *H. pylori* enquanto ela se adapta ao ambiente altamente seletivo do estômago humano. A intensa pressão seletiva e a colonização de longo prazo, combinadas com as características únicas da bactéria, que possui taxas de mutação e recombinação homóloga excepcionalmente altas, contribuem para esse processo (WASKITO e YAMAOKA, 2019).

Malfertheiner et al. (2023), denotam que o núcleo genômico da bactéria consiste em cerca de 1100 genes que estão presentes em todas as suas cepas, enquanto a porção acessória restante do genoma é composta por genes que são encontrados variavelmente em subconjuntos de cepas. A ampla variação no conteúdo genômico e nas sequências genéticas entre as cepas, mesmo



dentro das bactérias presentes no estômago de um indivíduo, é uma característica marcante do *Helicobacter pylori*.

Alexander et al. (2021), relatam as atuais variantes de *H. pylori* encontradas em populações humanas diferentes e em regiões geográficas distintas apresentam diferenças notáveis. Essas variantes são categorizadas em sete tipos principais: hpAfrica1, hpAfrica2, hpNEAfrica, hpEastÁsia, hpAsia, hpEurope e hpSahu. O hpEurope é considerado um antigo cruzamento entre hpNEAfrica e hpAsia, enquanto o hspAmerind provavelmente deriva do hspEAsia. No entanto, as cepas hspAmerind são agora pouco comuns, mesmo entre grupos com forte ancestralidade dos nativos americanos, talvez devido à constante pressão evolutiva exercida por outras variantes competitivas.

O *H. pylori* pode ser classificado em duas subpopulações principais com base na presença ou ausência do gene *cagA*, responsável pela codificação da proteína CagA: cepas *cagA*-positivas e *cagA*-negativas. O gene *cagA* faz parte de um conjunto de 27-31 genes putativos presentes em um segmento genômico de 40 quilobases conhecido como ilha de patogenicidade *cag* (*cag* PAI). Acredita-se que esse segmento de DNA tenha sido introduzido por meio de transferência horizontal de um organismo desconhecido. Aproximadamente 20 dos genes presentes no *cag* PAI codificam componentes do sistema de secreção tipo IV (T4SS), uma estrutura análoga a uma seringa que pode entregar CagA no citoplasma das células epiteliais gástricas. CagA é a única proteína efetora conhecida por ser secretada pelo T4SS. Em escala global, as cepas positivas para *cagA* correspondem por cerca de 60% das infecções por *H.*

*pylori* em indivíduos (TAKAHASHI-KANEMITSU; KNIGHT e HATAKEYAMA, 2020).

Floch, Mégraud e Lehours (2017) apresentam outra forma de classificação das cepas da bactéria que estaria relacionada às adesinas, sendo a BabA (adesina de ligação ao antígeno de grupo sanguíneo) e a SabA (adesina de ligação ao ácido siálico) as mais estudadas. Podemos encontrar dois alelos para o gene *babA*: *babA1* e *babA2*. As sequências de estirpes do *H. pylori* podem conter uma, duas ou várias cópias do gene *babA*. As cepas que possuem o gene *babA2* estão correlacionadas com úlceras e adenocarcinoma.

### 3.2.2 Fatores bacterianos envolvidos na colonização e patogênese

Após entrar no lúmen gástrico, o *H. pylori* coloniza regiões específicas, como o antro e o corpo gástrico. A bactéria possui mecanismos de adaptação altamente desenvolvidos para sobreviver às condições ácidas do estômago e estabelecer uma infecção persistente. Enfrentando um pH extremamente ácido em torno de 2,0 o *H. pylori* utiliza diversos fatores, como urease, formato bacteriano e motilidade flagelar, para sobreviver em um ambiente gástrico hostil (ABADI, 2017).

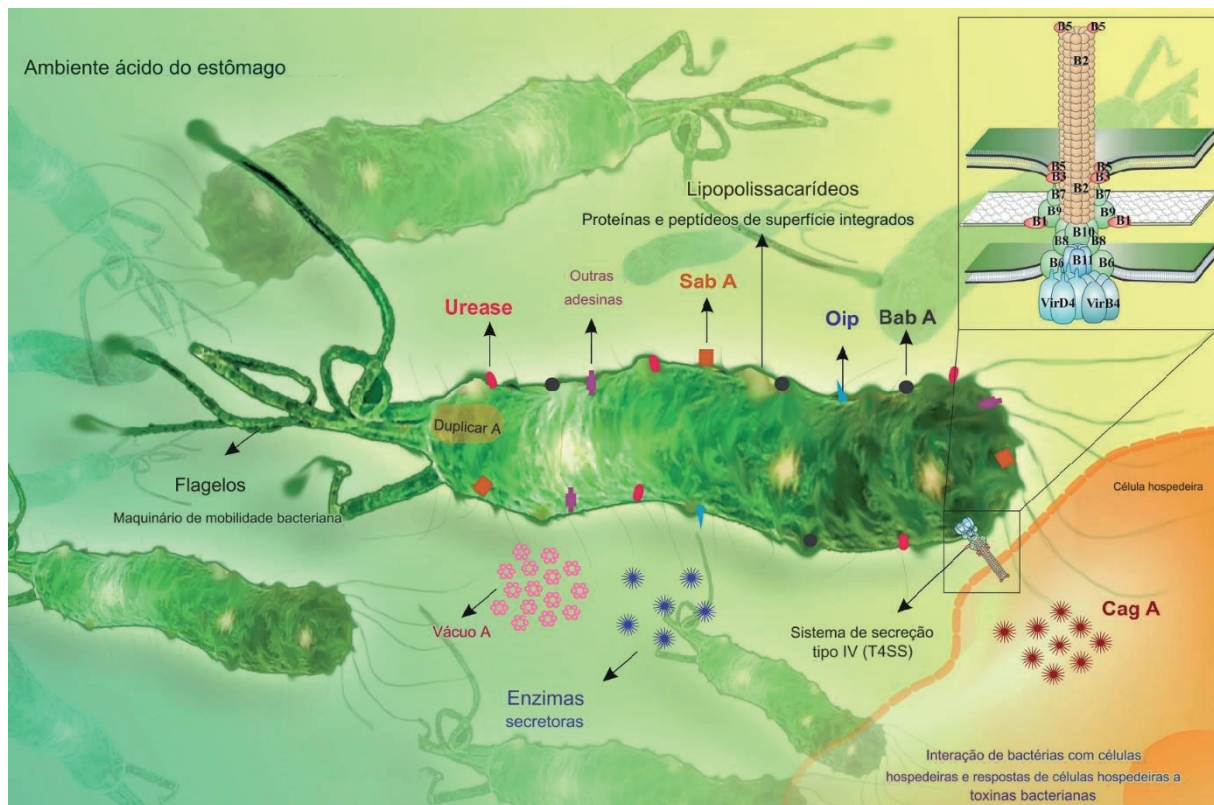
Além destes mecanismos, a bactéria também se utiliza de outros, (Figura 2) tais como os relacionados à os lipopolissacarídeos LPS, a citotoxina VacA, ao sistema de secreção T4SS Tipo IV, a citotoxina CagA e a proteínas externas, como as adesinas BabA, SabA e outras (KAKELAR et al., 2019).



Segundo o que afirma Alexander et al. (2021), a bactéria é capaz de produzir uma enzima multimérica chamada de urease, esta enzima é responsável por catalisar a hidrólise da uréia em ácido carbônico e amônia. Com a liberação da amônia o pH estomacal aumenta o que propicia um ambiente protetor para o *H. pylori*. Ademais, a urease apresenta outro papel efetivo na resposta inflamatória e ao dano epitelial uma vez que pode ativar monócitos e leucócitos polimorfonucleares.

Sempre se considerou que as vantagens morfológicas na penetração proeminente do patógeno resultam da natação direcionada. A forma helicoidal desempenha um papel significativo no processo patológico da bactéria durante a invasão da membrana mucosa do intestino humano. Essa forma helicoidal proporciona um movimento em espiral que ajuda na penetração no epitélio. A combinação do comprimento celular e sua forma curva dá à bactéria seu formato helicoidal (GUPTA, 2019).

Figura 2: Mecanismo de infecção da *Helicobacter pylori* e sua estrutura.



Fonte: KAKELAR et al., 2019, p.24 (modificado).

Malfertheiner et al. (2023) detalham que o flagelo do *H. pylori* desempenha um papel crucial ao possibilitar a motilidade bacteriana e as propriedades de quimiotaxia.

Fisiologicamente, a bactéria possui um feixe de 2 a 6 flagelos unipolares revestidos; cada flagelo tem cerca de 3  $\mu\text{m}$  de comprimento, e as bainhas circundantes fornecem proteção contra o ambiente ácido do estômago. A velocidade de movimento da bactéria está correlacionada com



o número preciso de flagelos e pode variar entre as diferentes espécies. O movimento direcional é regulado através de quimiotaxia e táxis energéticos, que possibilita a bactéria se orientar pelos gradientes de pH e bicarbonato (e talvez outros) no muco gástrico (BAJ et al., 2020).

Como outras bactérias Gram-negativas, a parede celular do *H. pylori* é formada por lipopolissacarídeo (LPS). Sugere-se que o LPS do *H. pylori* contribua para sua patogenicidade, facilitando a colonização e persistência no estômago (LEKER et al., 2017). O LPS, como o componente principal da membrana, tem um papel crucial na preservação da integridade da estrutura celular e na criação de uma barreira eficiente que impede a passagem de vários compostos tóxicos, incluindo antibióticos (TANG et al., 2023).

Ademais, os estudos de Teng et al. (2022) estabelecem uma possível relação entre biossíntese de LPS com a capacidade adesiva do *H. pylori*, sendo esta ainda mais significativa do que a de BabA através de um mecanismo direto ou indireto.

Com suas várias proteínas de membrana externa, o *H. pylori* pode aderir às células epiteliais (ABADI, 2017). Proteínas da membrana externa (OMPs), como (BabA), que se liga ao antígeno do grupo sanguíneo, (SabA), adesina que se liga ao ácido siálico, e (OipA), proteína inflamatória externa A, são adesinas celulares presentes na superfície do envelope celular bacteriano e desempenham um papel na fixação à camada mucosa do epitélio gástrico (FITZGERALD e SMITH, 2021).

A interação protege a bactéria de uma remoção durante a eliminação do muco, permite o acesso de nutrientes a bactéria e facilita a entrega de toxinas bacterianas e outras moléculas efectoras às células hospedeiras (ANSARI e YAMAOKA, 2019).

Cover (2016), destaca dois dos OMPs mais estudados: BabA e SabA, que atuam como adesinas facilitando a ligação do *H. pylori* às células epiteliais gástricas. BabA se liga ao antígeno fucosilado do grupo histosangue Lewis b nas células hospedeiras, enquanto SabA se conecta ao sialildimérico Lewis x glicosíngolípido. SabA também pode atuar como uma hemaglutinina dependente de ácido siálico e desempenhar um papel na ativação não opsonizante de neutrófilos.

A proteína inflamatória externa A (OipA), codificada pelo gene *hopH*, está fortemente associada à adesão bacteriana, colonização, indução e progressão de distúrbios gastrointestinais. Cepas de *H. pylori* positivas para OipA possuem maiores chances de induzir inflamação grave na mucosa gástrica em comparação com cepas negativas para OipA (BAJ et al., 2020).

O gene A associado a citotoxina (CagA) e a citotoxina vacuolizante A (VacA) são fundamentais para o papel patogênico do *Helicobacter pylori* e são fatores de alto risco para a progressão de lesões gástricas pré-cancerosas. Esses fatores podem inibir a autofagia das células epiteliais da mucosa gástrica e desencadear reações patológicas subsequentes, como inflamação, estresse oxidativo e apoptose celular (ZHANG et al., 2022).

Outrossim Nejati (2018) afirma que dentro da célula hospedeira, a CagA pode ser fosforilada por quinases da família Abl ou Src, causando mudanças morfológicas na célula. Adicionalmente, o CagA, em sua forma não fosforilada, pode influenciar a junção estreita celular, a polaridade, a



proliferação e diferenciação celulares, a migração celular, a indução da resposta inflamatória e o alongamento.

VacA é uma citotoxina que participa na formação de poros e sua expressão gênica está presente em todas as cepas de *H. pylori*. Ela tem a função de induzir vias de autofagia em células expostas agudamente (BAI et al., 2022). De acordo com Chauhan (2018), essa citotoxina é capaz de se ligar a receptores na superfície celular das células epiteliais sendo internalizada.

Nas células epiteliais, o VacA induz à formação de vacúolos celulares e modificações na ruptura da membrana mitocondrial, o que resulta na liberação de citocromo c e leva à apoptose, além de mudanças nas vias de sinalização celular. O VacA também exerce efeitos sobre as células do sistema imunológico. Em células B, o VacA interfere na apresentação de antígeno de MHC classe II, além de regular a transcrição do gene IL2 de forma negativa inibindo a proliferação de células T (CHAUHAN, 2018).

Uma das diferenças mais notáveis entre as cepas de *H. pylori* de diferentes indivíduos é a existência ou não de uma região cromossômica chamada cag (PAI), ilha de patogenicidade (NEJATI, 2018). Ansari e Yamaoka (2019), destacam que essa região cromossômica é responsável por codificar um sistema de secreção bacteriano tipo IV multicomponente (T4SS) e a proteína efetora CagA.

O T4SS produz uma estrutura parecida a uma seringa responsável por fazer contato com o epitélio do hospedeiro, transloucando a citotoxina CagA e o peptioglicano para o epitélio. Através de microscopia eletrônica foi possível analisar que o T4SS se caracteriza como uma estrutura central de 41nm sendo projetado da superfície bacteriana. Além de sua função na translocação do CagA para as células hospedeiras, o sistema de secreção tipo IV é essencial para a regulação positiva da secreção de citocinas pró-inflamatórias induzida pelo *H. pylori* nas células epiteliais gástricas (COVER, 2016).

### 3.2.3 Diagnóstico

Para o tratamento eficiente de diversas doenças gastroduodenais é necessário o diagnóstico exato da infecção por *Helicobacter pylori*. Na atualidade, diversos métodos diagnósticos são utilizados para a detecção da infecção, sendo que a escolha do método deve levar em consideração a acessibilidade, condição clínica, suas vantagens e desvantagens assim como o custo-benefício. Os métodos diagnósticos são separados em métodos invasivos (com base endoscópica) e não invasivos (HUH; KIM, 2018).

Segundo Ranjbar, Behzadi e Farshad (2017), testes não invasivos ou ensaios não endoscópicos são preferidos pelos indivíduos por serem mais econômicos, confortáveis e seguros do que métodos invasivos. Esses testes se dividem em duas categorias principais: técnicas diretas e indiretas. O teste de fezes é um exemplo de teste direto não invasivo que avalia a presença de antígenos bacterianos. Já a detecção de anticorpos ou de elementos como CO<sub>2</sub> devido à infecção



por *H. pylori* é considerada uma técnica indireta não invasiva, como o teste respiratório com ureia 13C (UBT).

Mohammadian e Ganji (2019), citam o UBT, desenvolvido por Graham em 1987, como teste não invasivo mais preciso. A base do teste baseia-se na atividade da urease, que é encontrada no estômago de pessoas infectadas pela bactéria. Os pacientes ingerem ureia marcada com carbono-13 (TR-13C) ou carbono-14. Então acontece a hidrólise da ureia que ocorre dentro da camada de muco e resulta em produção de CO<sub>2</sub> rotulado. Após alguns instantes o dióxido de carbono isotópico é medido na respiração. A sensibilidade e especificidade do UBT é de 97% e 95% respectivamente.

O teste de antígeno fecal (SAT) é um teste não invasivo usado para detectar o antígeno *H. pylori* na amostra de fezes do paciente. É usado como um ensaio imunoenzimático (EIA) ou ensaio imunocromatográfico (ICA). Nestes testes são utilizados anticorpos monoclonais ou policlonais. Os testes com anticorpos monoclonais apresentam uma sensibilidade e especificidade de 94% e 97%, respectivamente. O teste de SAT, mostrou baixa precisão quando o material fecal se apresenta aquoso, devido a diluição dos antígenos específicos do *H. pylori* (TONKIC et al., 2018).

Além destes testes não invasivos temos ainda o ensaio sorológico laboratorial, ao qual tem por objetivo a dosagem de anticorpos específicos contra Hp (*Helicobacter pylori*) ou suas toxinas em amostras de soro. Pessoas com infecção por Hp geralmente possuem anticorpos específicos circulantes (IgG, IgA e IgM), que podem ser identificados por testes sorológicos especializados. Atualmente, há diversos testes comerciais disponíveis, principalmente focados na detecção de IgG. Diversas técnicas podem ser utilizadas, tais como: ensaio imunoenzimático (ELISA), aglutinação em látex e imunocromatografia (KAYALI et al., 2018).

Como método diagnóstico invasivo Pohl et al. (2019), apresentam a endoscopia a qual é empregada em combinação com histologia e/ou cultura da amostra de biópsia gástrica. Para um diagnóstico correto através de endoscopia é necessário a obtenção e avaliação de várias amostras de biópsias gástricas para que desta forma se possa ter um panorama geral da infecção no estômago. O cultivo da bactéria se torna exigente já que pode ser afetado por inúmeros fatores, tais como: qualidade da amostra clínica, presença de flora bacteriana normal, transporte inadequado, entre outros fatores.

Dada a complexidade em cultivar *H. pylori* a partir de amostras de biópsia, os métodos moleculares surgem como uma alternativa aos testes convencionais de suscetibilidade a antibióticos (AST) para *H. pylori*, sendo mais frequentemente utilizados na prática clínica para identificar resistência à claritromicina e à levofloxacina. Estes testes moleculares se baseiam principalmente na detecção de mutações no DNA conhecidas por causar resistência (FITZGERALD e SMITH, 2021).

Quando o exame de endoscopia for realizado, juntamente a ele será feito o teste da urease, uma vez que a presença de *H. pylori* na amostra de biópsia é capaz de converter o reagente do teste de ureia em amônia, o que eleva o pH e acarreta uma alteração de cor. A avaliação histológica da biópsia também é realizada, sendo utilizados corantes como Giemsa, coloração de prata, Warthin-



Starry, azul de toluidina, coloração imuno-histoquímica, entre outros, aos quais permitem uma ótima visualização do microrganismo. Biópsias do antro e do corpo são recomendadas pois apresentaram outras informações, como o grau e o padrão de inflamação, metaplasia, displasia ou atrofia (WANG et al., 2015).

### 3.2.4 Tratamento

Diversos estudos elucidam questões terapêuticas, sendo encontradas numerosas diretrizes de especialistas com diferentes opções de tratamento. Entretanto, essas medidas terapêuticas derivam-se de países desenvolvidos, os quais apresentam menor carga de infecção por *H. pylori* se comparados com os países em desenvolvimento e com escassez de recursos. Princípios para o tratamento com antibióticos foram definidos de forma universal. No entanto, é necessário tratar questões específicas de cada localidade para identificar as melhores práticas locais, já que os padrões de resistência aos antimicrobianos e as taxas de erradicação podem diferir de uma região para outra (KATELARIS et al., 2023).

A terapia antibiótica é mais comumente recomendada para o tratamento de erradicação. O tratamento padrão ainda é a terapia tripla, que combina dois antibióticos com um inibidor de bomba de prótons (IBP) por um período de 7 a 14 dias. Entretanto, o uso crescente de antibióticos globalmente tem levado ao aumento da resistência bacteriana, incluindo a da *H. pylori*, o que gera ineficiência do tratamento de primeira linha (BAI et al., 2022).

De acordo com Smith; Morain e Mcnamara (2019), a terapia tripla de primeira linha é baseada em (claritromicina e amoxicilina ou metronidazol), ainda sim deve ser rejeitada em locais onde as infecções resistentes a claritromicina são superiores a 15%, sendo substituídas por terapia quádrupla com bismuto ou terapias quádruplas concomitantes sem bismuto. Essas três terapias citadas também podem ser usadas como alternativa terapêutica de segunda linha se não foram utilizadas como de primeira. Outra alternativa de segunda linha é utilizada, nesta fazemos uso de levofloxacina (fluoroquinolonas). Estratégias de terceira linha assim como subsequentes necessitam ser guiadas por testes de sensibilidade antimicrobiana (AST).

Um algoritmo de tratamento para pacientes com resistência primária à claritromicina em níveis baixos é apresentado na (Figura 3), ao passo que um para aqueles com resistência elevada é exibido na (Figura 4). Ambas as figuras incluem todas as diretrizes pertinentes para o tratamento do microrganismo (FISCHBACH e MALFERTHEINER, 2018).

Para a prevenção do câncer gástrico, principalmente em países de alto risco, uma alternativa econômica e viável estaria relacionada a criação de uma vacina eficaz contra o *H. pylori*. Entretanto, apesar de três décadas de pesquisa em vacinas contra a bactéria apenas algumas candidatas avançaram para testes clínicos. Nenhuma delas conseguiu fornecer proteção de longa duração contra o microrganismo em termos de imunidade completa, e até o momento, nenhuma vacina comercial está disponível no mercado. Isso ocorre porque o *H. pylori* desenvolveu diversas

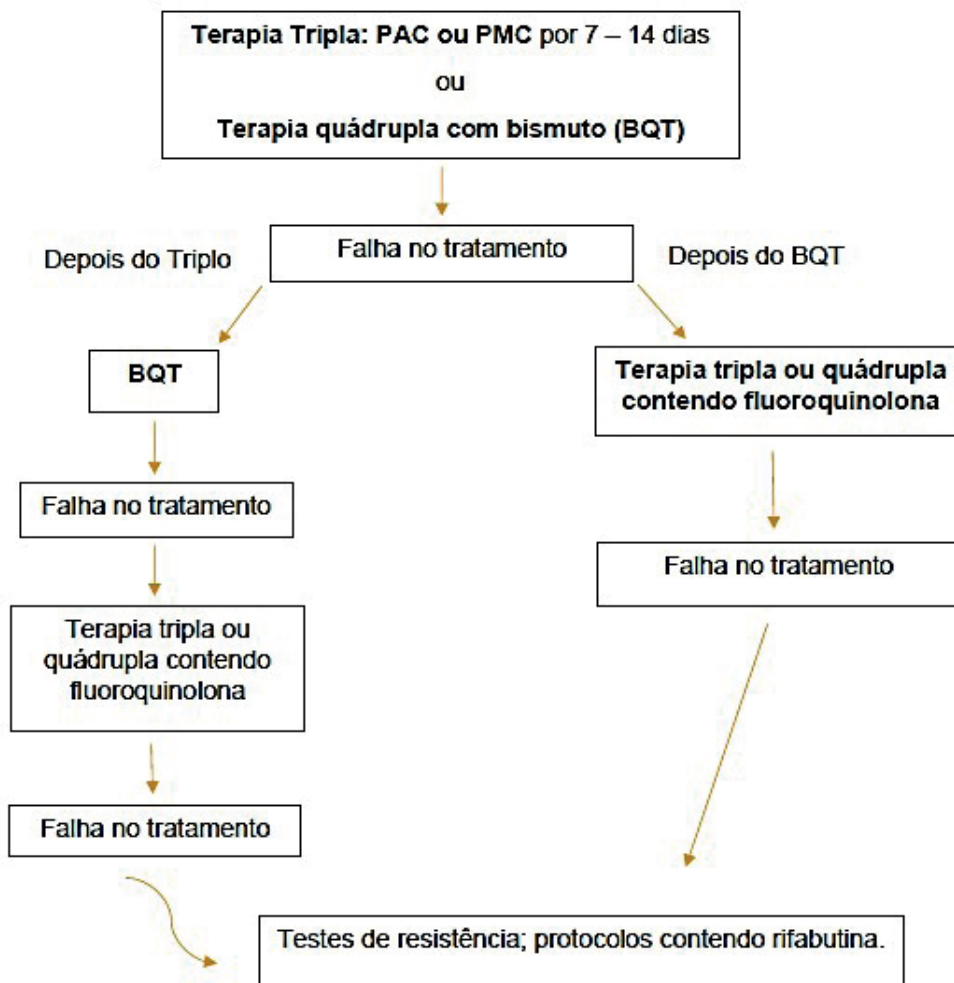


estratégias eficazes para evadir as respostas imunes, tanto inatas quanto adaptativas, após a infecção (FRIEDRICH e GERHARD, 2023).

### 3.3 Relação entre *H. pylori* e Carcinoma Gástrico

Smyth et al. (2020), afirmam que o câncer gástrico é uma doença de relevância global, sendo a quinta doença maligna mais diagnosticada no mundo. Devido ao seu estágio frequentemente avançado no momento do diagnóstico, a mortalidade por câncer gástrico é alta, tornando-o a terceira causa mais comum de mortes relacionadas ao câncer.

Figura 3 – Manejo de tratamento para erradicação da *H. pylori* em pacientes com baixa resistência primária à claritromicina. (PAC) inibidor da bomba de prótons, amoxicilina e claritromicina; (PMC) inibidor da bomba de prótons, metronidazol e claritromicina.

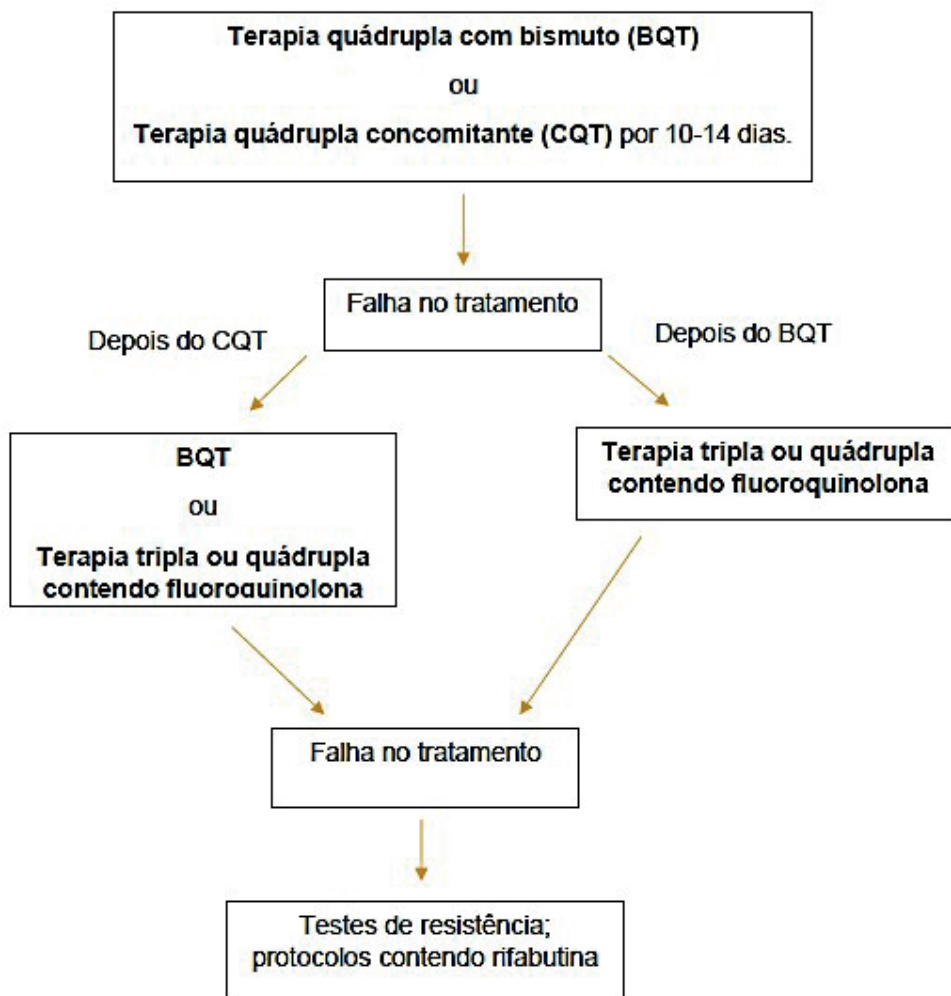


Fonte: FISCHBACH e MALFERTHEINER, 2018, p.432 (modificado).



Os adenocarcinomas gástricos (AG) são tumores malignos epiteliais originários das glândulas gástricas da mucosa, constituindo 95% dos tumores malignos do estômago. O principal fator de risco é a infecção pelo Hp, especialmente nos cânceres gástricos não cárdicos. Segundo vários estudos, esse risco persiste mesmo após o tratamento da infecção, devido às possíveis alterações histológicas na mucosa (SALA et al., 2023).

Figura 4 – Manejo de tratamento para erradicação da *H. pylori* em pacientes com alta taxa de resistência primária à claritromicina.



Fonte: FISCHBACH e MALFERTHEINER, 2018, p.432 (modificado).

O *H. pylori* é classificado como um cancerígeno de grau 1 pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer e está associada ao desenvolvimento de gastrite crônica ativa e gastrite atrófica, que podem, ao longo do tempo, levar ao câncer por meio de uma sequência de eventos celulares. Esses eventos estão diretamente ligados aos fatores de virulência da bactéria, como



o gene A associado a citotoxina (CagA) e a citotoxina A vacuolizante (VacA) (TEMPERA et al., 2022).

A liberação desses fatores de virulência causa dano tecidual, e o corpo responde secretando quimiocinas que desencadeiam uma resposta imunológica, promovendo a inflamação (TEMPERA et al., 2022). A infecção pela bactéria é capaz de gerar uma sequência de efeitos danosos sendo o primeiro deles a gastrite crônica, seguida da atrofia glandular, metaplasia intestinal, displasia e por fim o câncer gástrico (COELHO e COELHO, 2021).

## Conclusão

Pode-se aferir dessa revisão de literatura, que o envolvimento do *Helicobacter pylori* na patogênese da gastrite crônica e do câncer gástrico é significativamente expressivo. A pesquisa evidenciou como principal obstáculo a resistência aos principais antibióticos utilizados como o metronidazol e a claritromicina, destacando desta maneira a necessidade de monitoramento contínuo e de novos protocolos terapêuticos que permeiem esta barreira e alcancem garantia na erradicação efetiva do patógeno.

Além disso, se faz imprescindível estratégias de prevenção, incluindo triagem e tratamento precoce em populações de risco. A descoberta de marcadores genéticos relacionados à resistência e a elucidação das vias de sinalização que participam da carcinogênese induzida pelo *H. pylori* podem permitir a criação de terapias direcionadas, com o potencial de diminuir a ocorrência de complicações graves e aprimorar a qualidade de vida dos pacientes. Outrossim, o desenvolvimento da vacina direcionada ao patógeno se estabelece como uma importante meta para a medicina preventiva, com capacidade para transformar o manejo da infecção e seus agravamentos.

Portanto, conclui-se que o enfrentamento eficaz contra a bactéria deve ir além da simples erradicação, incorporando uma abordagem multidisciplinar que considere a resistência antimicrobiana e as complicações oncológicas, almejando a redução da carga global de gastrite e do câncer gástrico.

## Referências

ABADI, Amin Talebi Bezmin. Strategies used by *Helicobacter pylori* to establish persistent infection. *World journal of gastroenterology*, v. 23, ed. 16, p. 2870–2882, 28 abr. 2017.

ALEXANDER, Sneha Mary; CHOUHAN, Deepak; DHARMASEELAN, Sanjai; TAMANG, Prakash Jyoti; CHATTOPADHYAY, Santanu; RETNAKUMAR, Jayalakshmi Radhakrishnan; DEVI, Barani Natarajan Thillai; DEVADAS, Krishnadas; THAPA, Namrata; LAMTHA, Chhophel Sangey. *Helicobacter pylori* in Human Stomach: The Inconsistencies in Clinical Outcomes and the Probable Causes. *Frontiers in microbiology*, v. 12, ed. 713955, p.1-17, 17 ago. 2021.

ANSARI, Shamshul; YAMAOKA, Yoshio. *Helicobacter pylori* Virulence Factors Exploiting Gastric Colonization and its Pathogenicity. *Toxins*, v. 11, ed. 11, p. 677-702, 19 nov. 2019.

BAI, Xiaofen; ZHU, Minjie; HE, Yajun; WANG, Tengyan; TIAN, Da; SHU, Jianchang. The impacts of probiotics in eradication therapy of *Helicobacter pylori*. *Archives of microbiology*, v. 204, ed. 12, p. 692702, 7 nov. 2022.



BAJ, Jacek; FORMA, Alicja; SITARZ, Monika; PORTINCASA, Piero; GARRUTI, Gabriella; KRASOWSKA, Danuta; MACIEJEWSKI, Ryszard. Helicobacter pylori Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*, v. 10, ed. 1, p. 27-63, 25 dez. 2020.

CHAUHAN, Nidhi; TAY, Yen Chin Alfred; MARSHALL, J Barry; JAIN, Utkarsh. Helicobacter pylori VacA, a distinct toxin exerts diverse functionalities in numerous cells: An overview. *Helicobacter*, v. 24, ed. 1, p. 12544 – 12552, 16 out. 2018.

COELHO, Luiz Gonzaga Vaz; COELHO, Maria Clara Freitas. Helicobacter pylori and colorectal neoplasms: a concise review. *Arq gastroenterol*, v. 58, ed. 1, p. 114-119, march. 2021.

COVER, Timothy L. Helicobacter pylori Diversity and Gastric Cancer Risk. *mBio*, v. 7, ed. 1, p. 1-9, 26 jan. 2016.

FALKEIS-VEITS, Christina; VIETH, Michael. Non-malignant Helicobacter pylori-Associated Diseases. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 1149, p. 121–134, 24 april. 2019.

FISCHBACH, Wolfgang; MALFERTHEINER, Peter. Helicobacter Pylori Infection. *Deutsches Arzteblatt international*, v. 115, ed. 25, p. 429–436, 22 jun. 2018.

FITZGERALD, Rebecca; SMITH, Sinéad M. An Overview of Helicobacter pylori Infection. *Methods in Molecular Biology: Humana Press*, v.2283, p. 1-14, 26 march. 2021.

FLOCH, Pauline; MÉGRAUD, Francis; LEHOURS, Philippe. Helicobacter pylori Strains and Gastric MALT Lymphoma. *Toxins*, v. 9, ed. 4, p.132-141, 8 abr. 2017.

FRIEDRICH, Verena; GERHARD, Markus. Vaccination against Helicobacter pylori - An approach for cancer prevention?. *Molecular aspects of medicine*, v. 92, ed. 1, p. 101183, august. 2023.

GUPTA, Nidhi; MAURYA, Shweta; VERMA, Harshvardhan; VERMA, K Vijay. Unraveling the factors and mechanism involved in persistence: Host-pathogen interactions in Helicobacter pylori. *Journal of cellular biochemistry*, v. 120, ed. 11, p. 18572-18587, nov. 2019.

HUA, Zhaolai; XU, Le; ZHU, Jiahui; XIAO, Ling; LU Bin; WU, Jianping; WU, Zhenfeng; ZHOU, Qihai; ZANG, Junfeng. Helicobacter pylori infection altered gastric microbiota in patients with chronic gastritis. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 13, p. 1-13, 17 ago. 2023.

HUH, Cheal Wung; KIM, Byung Wook. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection. *Korean J Gastroenterol*, v. 72, ed. 5, p. 229-236, 25 nov. 2018.

KAKELAR, Hadi Maleki; BARZEGARI, Abolfazl; DEHGHANI, Jaber; HANIFIAN, Shahram; SAEEDI, Nazli; BARAR, Jaleh; OMIDI, Yadollah. Pathogenicity of Helicobacter pylori in cancer development and impacts of vaccination. *Gastric cancer: official journal of the international Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association*, v. 22, ed. 1, p.23-36, 15 jan. 2019.

KATELARIS, Peter; HUNT, Richard; BAZZOLI, Franco; COHEN, Henry; FOCK, Kwong Ming, GEMILYAN, Manik; MALFERTHEINER, Peter; MÉGRAUD, Francis; PISCOYA, Alejandro; QUACH, Duc; VAKIL, Nimish; VAZ COELHO, Louis G.; LEMAIR, Anton; MELBERG, Jim. Helicobacter pylori World Gastroenterology Organization Global Guideline. *Journal of Clinical Gastroenterology*, v.57, ed. 2, p. 111-126, fev. 2023.

KAYALI, Stefano; ALOE, Rosalia; BONAGURI, Chiara; GAIANI, Federica; MANFREDI, Marco; LEANDRO, Gioacchino; FORNAROLI, Fabíola; DI MÁRIO, Francisco; DE' ANGELIS, Gian Luigi. Noninvasive tests for the diagnosis of helicobacter pylori: state of the art. *Acta Biomed*, v. 86, ed. 8, p. 5864, 17 dez. 2018.

LEKER, Kristy; LOZANO-POPE, Ivonne; BANDYOPADHYAY, Keya; Choudhury, Biswa P; OBONYO, Marygorret. Comparison of lipopolysaccharides composition of two different strains of Helicobacter pylori. *BMC microbiology*, v. 17, ed. 1, p. 226-234, 4 dez. 2017.

MALFERTHEINER, Peter; CAMARGO, M Constanza; EL-OMAR, Emad; LIOU, Jyh-Ming; PEEK, Richard; SCHULZ, Christian; SMITH, Stella I; SUERBAUM, Sebastian. Helicobacter pylori infection. *Nature reviews Disease primers*, v. 9, ed. 1, p. 19-42, 20 abr. 2023.



MOHAMMADIAN, Taher; GANJI, Leila. The Diagnostic Tests for Detection of Helicobacter pylori Infection. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.*, v. 38, ed. 1, p. 1-7, fev. 2019.

NEJATI, Shima. Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb Pathog*, v. 117, p. 43-48, april. 2018.

OZTEKIN, Merve; YILMAZ, Birsen; AĞAGÜNDÜZ, Duygu; CAPASSO, Raffaele. Overview of Helicobacter pylori Infection: Clinical Features, Treatment, and Nutritional Aspects. *Diseases*, v. 9, ed.4, p.66-84, 23 Sept. 2021.

PENNELLI, Gianmaria; GRILLO, Federica; GALUPPINI, Francesca; INGRAVALLO, Giuseppe; PILOZZI, Emanuela; RUGGE, Massimo; FIOCCA, Roberto; FASSAN, Matteo; MASTRACCI, Luca. Gastritis: update on etiological features and histological practical approach. *Pathologica*, v. 112, ed. 3, p. 153-165, set. 2020.

POHL, Daniel; KELLER, Peter M; BORDIER, Valentine; WAGNER, Karoline. Review of current diagnostic methods and advances in Helicobacter pylori diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*, v. 25, ed. 32, p. 4629-4660, 28 aug.2019.

RANJBAR, Reza; BEHZADI, Payam; FARSHAD, Shohreh. Advances in diagnosis and treatment of Helicobacter pylori infection. *Acta Microbiol Immunol Hung*, v. 64, ed. 1, p. 273-292, 1 set. 2017.

SALA, Pedro López et al. Gastric adenocarcinoma: A review of the TNM classification system and ways of spreading. *Radiologia (Engl Ed)*, v. 65, ed. 1, p. 66-80, 2023.

SHAH, Shailja C; PIAZUELO, M Blanca; KUIPERS, Ernst J; LI, Dan. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review, *Gastroenterology*, v. 161, ed. 4, p. 1325–1332, out. 2021.

SHARNDAMA, Hyelnya Cletus; MBA, Ifeanyi Elibe. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 53, ed. 1, p. 33–50, mar. 2022.

SIPPONEN, Pentti; MAAROOS, Heidi-Ingrid. Chronic gastritis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, v. 50, ed. 6, p. 657–667, 3 jun. 2015.

SMITH, Sinéad M; MORAIN, Colm O'; MCNAMARA, Deirdre. Helicobacter pylori resistance to current therapies. *Curr Opin Gastroenterol*, v. 35, ed. 1, p. 6-13, jan. 2019.

SMYTH, Elizabeth C; NILSSON, Magnus; GRABSCH, Heike I; GRIEKEN, Nicole CT Van; LORDICK, Florian. Gastric cancer. *The Lancet*, v. 396, ed. 10251, p. 635-648, 29 august. 2020.

SUGANO, Kentaro; TACK, Jan; KUIPERS, Ernst J; GRAHAM, David Y; EI-OMAR, Emad M; MIURA, Soichiro; HARUMA, Ken; ASAKA, Masahiro; UEMURA, Naomi; MALFERTHEINER, Peter. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *BMJ Open Access*, v.64, ed. 9, p. 1353–1367, sep 2015.

TAKAHASHI-KANEMITSU, Atsushi; KNIGHT, Christopher T.; HATAKEYAMA, Masanori. Molecular anatomy and pathogenic actions of Helicobacter pylori CagA that underpin gastric carcinogenesis. *Cellular & molecular immunology*, v. 17, ed. 1, p. 50-63, jan. 2020.

TANG, Xiaoqiong; YANG, Tiankuo; SHEN, Yalin; SONG, Xiaona; BENGHEZAL, Mohammed; MARSHALL, Barry J; TANG, Hong; LI, Hong. Roles of Lipopolysaccharide Glycosyltransferases in Maintenance of Helicobacter pylori Morphology, Cell Wall Permeability, and Antimicrobial Susceptibilities. *International journal of molecular sciences*, v. 24, ed. 14, p. 11381-11396, 12 jul. 2023.

TEMPERA, Patrick Joseph; MICHAEL, Mark; TAGELDIN, Omar; HASAK, Stephen. Gastric Cancer Due to Chronic H. pylori Infection: What We Know and Where We Are Going. *Diseases*, v. 10, ed. 3, p. 5765, 25 ago. 2022.

TENG, Kai Wen; HSIEH, Kai-Siang; HUNG, Ji-Shiuan; WANG, Chun-Jen; LIAO, En-Chi; CHEN, PeiChun; LIN, Ying-Hsuan; WU, Deng-Chyang; LIN, Chun-Hung; WANG, Wen-Ching; CHAN, Hong-Lin; HUANG, Shau-Ku; KAO, Mou-Chieh. Helicobacter pylori employs a general protein glycosylation system for the modification of outer membrane adhesins. *Gut microbes*, v. 14, ed.1 p.1-21, 07 Oct 2022.



TONKIC, Ante; VUKOVIC, Jonatan; CINDRO, Pavle Vrebalov; PISAC, Valdi Pesutic; TONKIC, Marija. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: A short review. *Wien klin Wochenschr*, v. 130, ed. 17, p. 530-534, sep. 2018.

WANG, Yao-Kuang; KUO, Fu-Chen; LIU, Chung-Jung; WU, Meng-Chieh; SHIH, Hsiang-Yao; WANG, Sophie S. W; WU, Jeng-Yih; KUO, Chao-Hung; HUANG, Yao-Kang; WU, Deng-Chyang. Diagnosis of Helicobacter pylori infection: Current options and developments. *World J Gastroenterol*, v. 21, ed. 40, p.11221-11235, 28 Oct. 2015.

WASKITO, Langgeng Agung; YAMAOKA, Yoshio. The Story of Helicobacter pylori: Depicting Human Migrations from the Phylogeography. *Advances in experimental medicine and biology*, v. 1149, p. 1-16, 24 april 2019.

ZHANG, Jiaxiang; WANG, Wenba; YAN, Shuguang; LI, Jingtao; WEI, Hailiang; ZHAO, Weihan. CagA and VacA inhibit gastric mucosal epithelial cell autophagy and promote the progression of gastric precancerous lesions. *Journal of Central South University. Medical sciences*, v. 47, ed. 7, p. 942-951, 28 jul 2022.

ZHOU, Xiaoming; ZHU, Yongming; LIU, Jiayu; LIU, Jindi. Effects of Helicobacter pylori Infection on the Development of Chronic Gastritis. *Turkish journal of gastroenterology*, v.34, ed.7, p.700-713, jul.2023.