

RAQUEL CANZI ALMADA DE SOUZA

**ESTUDO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE A ESOFAGITE EROSIVA E A
INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*.**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina Interna, Setor de
Ciências da Saúde, Universidade Federal
do Paraná, como requisito parcial para a
obtenção do grau de Doutor.**

**Orientador: Prof. Dr. José Hermênio
Cavalcante Lima Filho**

CURITIBA

2007

Às minhas amadas filhas Anaís e Naomi, que iluminam minha vida.

Ao meu esposo Yves, pai valoroso, que sempre está do meu lado, com amor.

À minha mãe Arcilia e meu pai José (*in memoriam*), cujos ensinamentos de honestidade, de responsabilidade perante os compromissos e de dedicação a família norteiam minha vida

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Hermênio Cavalcante Lima Filho, pela dedicação e orientação deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Sérgio O. Ioshii, pelo exaustivo trabalho de análise histopatológica e as valiosas sugestões.

À Farmacêutica Elvira Missako Doi, que gentilmente realizou os exames sorológicos (ELISA) deste trabalho.

À Dra. Érika Megume Fugita e ao Dr. Rafael Nastas Acras, ex-médicos residentes em gastroenterologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela disposição e colaboração na seleção da população do estudo.

À Dra. Danielle Giacometti Sakamoto, ex-médica residente em patologia clínica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, pela ajuda na separação das lâminas para análise histopatológica.

Aos profissionais do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

A todos que, de alguma maneira, contribuíram na realização deste trabalho e que não foram citados.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vi
LISTA DE QUADROS	viii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	x
RESUMO	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	3
2.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE)	3
2.2 DRGE E AUSÊNCIA DE INFECÇÃO PELO <i>H. PYLORI</i> . EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS	6
2.3 DESENVOLVIMENTO DA DRGE APÓS ERRADICAÇÃO DO <i>H. PYLORI</i>	8
2.4 PAPEL DA INFLAMAÇÃO GÁSTRICA PELO <i>H. PYLORI</i>	10
2.5 COMO A BACTÉRIA SOBREVIVE E COLONIZA O ESTÔMAGO	11
2.6 COMO O <i>H. PYLORI</i> LEVA A DANO E A INFLAMAÇÃO GÁSTRICA	11
2.6.1 Ilha de patogenicidade-cag	13
2.6.2 Proteína CagA e gene <i>cagA</i>	14
2.6.3 Gene da toxina vacuolizadora A (<i>vacA</i>)	15
2.6.4 Outros fatores bacterianos	16
2.7 RESPOSTA DO HOSPEDEIRO	18
2.7.1 Resposta imunoinespecífica	19
2.7.2 Resposta imunoesspecífica	20
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1 DESENHO METODOLÓGICO DO ESTUDO	23
3.2 POPULAÇÃO	23
3.3 EXAME ENDOSCÓPICO	24
3.4 BIÓPSIAS PARA ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	29
3.5 TESTE DA UREASE	30
3.6 ESTRATIFICAÇÃO DOS GRUPOS	30
3.7 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	31
3.8 SOROLOGIA ANTI-CagA	36
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
4 RESULTADOS	38
4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA E COMPARATIVA	38
4.1.1 Características demográficas da amostra	38

4.1.2 Esofagite erosiva	38
4.2 OUTRAS OBSERVAÇÕES ENDOSCÓPICAS	39
4.3 INFECÇÃO PELO <i>H. PYLORI</i>	40
4.3.1 Teste da urease	41
4.3.2 Comparação da densidade da bactéria na mucosa gástrica com o teste da urease.....	42
4.4 INFECÇÃO PELO <i>H. PYLORI</i> E ESOFAGITE EROSIVA	42
4.5 TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA E INFECÇÃO PELO <i>H. PYLORI</i>	43
4.6 TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA E ESOFAGITE EROSIVA	44
4.7 TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA E GRAUS ENDOSCÓPICOS DA ESOFAGITE EROSIVA	44
4.8 METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA E ESOFAGITE EROSIVA	44
4.9 SOROLOGIA ANTI-CagA E ESOFAGITE EROSIVA	45
4.10 GASTRITE HISTOLÓGICA E SOROLOGIA ANTI-CagA	46
4.11 METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA E SOROLOGIA ANTI-CagA	47
5 DISCUSSÃO	48
6 CONCLUSÕES	55
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	70
ANEXO	108

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 -	REPRESENTAÇÃO DO GENOMA DA BACTÉRIA <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	13
FIGURA -2	IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ASPECTO NORMAL DO ESÔFAGO.....	25
FIGURA -3	IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ESOFÁGO COM EROSÕES JUNTO A TRANSIÇÃO MUCOSA ESOFAGOGÁSTRICA.....	26
FIGURA -4	IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ESOFÁGO COM EROSÕES COMPROMETENDO TODA A CIRCUNFERÊNCIA DO ÓRGÃO.....	26
FIGURA -5	IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ASPECTO SUGESTIVO DE ESÔFAGO DE BARRETT.....	27
FIGURA -6	IMAGEM ENDOSCÓPICA DE HÉRNIA DE HIATO ESOFÁGICO.....	28
FIGURA -7	DESENHO ESQUEMÁTICO DO LOCAL DAS BIOPSIAS ENDOSCÓPICAS NO ESTÔMAGO.....	29
FIGURA -8	FOTOGRAFIA DEMONSTRANDO INTERPRETAÇÃO DO TESTE DA UREASE.....	30
FIGURA -9	FOTOMICROGRAFIA DA MUCOSA GÁSTRICA ANTRAL COM INFILTRADO LINFOPLASMOCITÁRIO.....	32
FIGURA-10	FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO DETALHE DA MUCOSA GÁSTRICA ANTRAL COM INFILTRADO LINFOPLASMOCITÁRIO.....	32
FIGURA-11	FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO DETALHE DA MUCOSA GÁSTRICA COM EXSUDATO NEUTROFÍLICO.....	33
FIGURA-12	FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO METAPLASIA INTESTINAL, CÉLULAS INTESTINAIS ESPECIALIZADAS, NA MUCOSA GÁSTRICA.	33
FIGURA-13	FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO METAPLASIA INTESTINAL, “BORDADURA EM ESCOVA” NA SUPERFÍCIE EPITELIAL	34
FIGURA-14	FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO BACIOS, <i>HELICOBACTER PYLORI</i> NA SUPERFÍCIE DA MUCOSA GÁSTRICA.....	35
FIGURA-15	FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO METAPLASIA INTESTINAL ESOFÁGICA, CÉLULAS INTESTINAIS ESPECIALIZADAS CORADAS EM AZUL.....	35
FIGURA-16	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM A PRESENÇA DA ESOFAGITE EROSIVA.....	38
FIGURA-17	REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DA BACTÉRIA NO ESTÔMAGO NOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	41

FIGURA-18 COMPARAÇÃO DA DENSIDADE DO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> NO ANTRO GÁSTRICO COM O TESTE DA UREASE	42
---	----

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - FATORES DE VIRULÊNCIA ENVOLVIDOS NA INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	18
QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DA ESOFAGITE DE REFLUXO ...	26

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - POPULAÇÃO AVALIADA COM DETALHAMENTO DO NÚMERO DE INDIVÍDUOS AVALIADOS E DOS CRITÉRIOS DE SUA EXCLUSÃO DA AMOSTRA	24
TABELA 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA COMPARANDO AQUELES COM E SEM ESOFAGITE EROSIVA	39
TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ESOFAGITE EROSIVA E OUTROS DIAGNÓSTICOS ENDOSCÓPICOS	40
TABELA 4 - COMPARAÇÃO DA DETECÇÃO HISTOLÓGICA DO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> COM O RESULTADO DO TESTE DA UREASE	41
TABELA 5 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO E A INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	43
TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO E A INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	43
TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO E OS GRAUS DE ESOFAGITE EROSIVA	44
TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM A PRESENÇA DA METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO E NO CORPO GÁSTRICO E OS GRAUS DE ESOFAGITE EROSIVA	45
TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> , DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E A ESOFAGITE EROSIVA	46
TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> E COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E OS GRAUS DE ESOFAGITE EROSIVA	46

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> , DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO	47
TABELA 12 - METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO E NO CORPO GÁSTRICO, DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E A INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	47

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

APC	-	<i>Antigen-presenting cell</i>
BabA2	-	<i>Blood group antigen-binding adhesin</i>
CagA	-	Proteína do gene associado à citotoxina A
<i>cagA</i>	-	Gene associado à citotoxina A (<i>cytotoxin associated gene A</i>)
<i>cagE</i>	-	Gene associado à citotoxina E (<i>cytotoxin associated gene E</i>)
<i>cagPAI</i>	-	<i>cag pathogenicity island</i>
CD4+CD25 ^{high}	-	<i>Cluster of differentiation antigen 4, Cluster of differentiation antigen 25 high</i>
DRGE	-	Doença de refluxo gastroesofágico
EB	-	Esôfago de Barrett
EEI	-	Esfíncter esofágico inferior
ELISA	-	<i>Enzyme linked immuno sorbent assay</i>
g		Unidade de medida da força centrífuga relativa
<i>H. pylori</i>	-	<i>Helicobacter pylori</i>
HC	-	Hospital de Clínicas
HE	-	Hematoxilina-eosina
HP-NAP	-	<i>HP-neutrophils-activating protein</i>
IC	-	Intervalo de confiança
<i>iceA</i>	-	<i>Induced by contact with epithelium gen</i>
IgA	-	Imunoglobulina A
IL	-	Interleucina
IL-1RA	-	<i>IL-1 receptor antagonist</i>
IMC	-	Índice de massa corporal
kb	-	<i>Kilo-base pairs</i>
kDa	-	Quilodalton
MALT	-	Tecido linfóide associado à mucosa (<i>mucosa-associated lymphoid tissue</i>)
MAPK	-	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MI	-	Metaplasia intestinal
NF-κB	-	<i>Nuclear factor-κB</i>
nm		nanômetro
OipA	-	<i>Outer membrane protein A</i>
OR	-	Razão das chances (<i>Odds ratio</i>)
paS	-	<i>Periodic-acid Schiff</i>
pH	-	Potencial hidrogeniônico

SabA	- <i>Sialic binding adhesin A</i>
Src	- Sigla derivada da palavra <i>SaRComa</i> . Sequência de DNA associada a um retrovírus originalmente isolado a partir do vírus do sarcoma de Rous
T4SS ou TFSS	- <i>Type IV secretion system</i>
Th	- Célula T auxiliar (<i>T-helper</i>)
TLR	- <i>Toll-like receptors</i>
TNF	- Fator de necrose tumoral (<i>tumor necrosis factor</i>)
UFPR	- Universidade Federal do Paraná
VacA	- Citotoxina vacualizadora A (<i>vacuolating cytotoxin A</i>)

RESUMO

A infecção pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) modifica a produção ácida gástrica reduzindo o pH para se estabelecer. Este fenômeno depende do perfil genético do hospedeiro, da intensidade da inflamação gástrica, da localização da bactéria no estômago e da cepa da bactéria. Assim, alguns autores têm considerado que a presença do *H. pylori* reduz o risco de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e que a eliminação da infecção poderia levar a um aumento da produção ácida gástrica e da possibilidade de DRGE. Estabelecer se este evento acontece em nosso meio é importante uma vez que aspectos da epidemiologia da população podem alterar a apresentação clínica da infecção pelo *H. pylori*. Para realizar este objetivo, estudou-se a associação entre a esofagite erosiva e a infecção pelo *H. pylori* em uma amostra de 250 indivíduos encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná para realização de endoscopia digestiva alta por queixas de dispepsia, no período de agosto a novembro de 2003. A esofagite e seus diferentes graus pela classificação endoscópica foram comparados ao tipo de inflamação gástrica, metaplasia intestinal (MI) e infecção pelo *H. pylori* por histologia e urease. ELISA para detecção de cepas de *H. pylori* *cagA* positivas também foi aplicado. Análise estatística considerou significativo $p < 0,05$. Dos 250 indivíduos incluídos no estudo, 96 apresentavam esofagite erosiva sendo que 71 (74%) a tinham nos graus I e II. A infecção pelo *H. pylori* estava presente em 78% da amostra (194 indivíduos), não havendo diferença significativa dessa prevalência entre os grupos com e sem esofagite erosiva. A sorologia para a cepa *cagA* estava presente em 84% do total da amostra, em 87% dos indivíduos sem esofagite erosiva e em 78% daqueles com esofagite erosiva. Não houve diferença estatística significativa entre esses valores mesmo naqueles com esofagite de maior gravidade. No antro a prevalência da gastrite ativa e da MI foi significativamente maior nos indivíduos com esofagite erosiva de maior gravidade (20 e 32%, respectivamente) do que naqueles com esofagite erosiva nos graus I e II (5,6 e 8%, respectivamente). Concluindo, este estudo demonstrou que a gastrite ativa e a MI no antro estão associadas à esofagite erosiva de maior gravidade. Entretanto, a presença ou a intensidade da DRGE não estão associadas a menor prevalência ou ausência de infecção gástrica pelo *H. pylori* mesmo quando a sorologia para a cepa *cagA* positiva foi considerada na população.

Descritores: *Helicobacter pylori*. Infecções por *Helicobacter*. *Helicobacter*. Esofagite péptica. Refluxo gastroesofágico.

ABSTRACT

Helicobacter pylori (*H. pylori*) infection can modify gastric acid production and reduce pH to establish itself. This acid fall depends upon the host genetic profile, gastric inflammation intensity, bacteria location at the stomach and bacteria strain. Therefore, some authors have considered that *H. pylori* presence reduces the risk of gastroesophageal reflux disease (GERD), and the infection elimination could lead to an increase in production of HCl and GERD development. To establish if this event happens in our population is important because of the epidemiology aspects of them can influence the outcome of *H. pylori* infection. To achieve this goal, the association between the absence of *H. pylori* infection and erosive GERD, a sample of 250 individuals referred to the Department of Digestive Endoscopy of the Hospital de Clinicas at Universidade Federal do Paraná for digestive endoscopy investigation after dyspepsia complaints were studied between August to November 2003 period. The esophagitis and their varying endoscopic degrees were compared to gastric inflammation, intestinal metaplasia (IM), and *H. pylori* infection presence and intensity detected by urease test and histology. ELISA for detection of *cagA*-positive *H. pylori* strains was also studied. Statistical analysis considered $p < 0.05$ significant. From the 250 individuals included in the study, 96 had erosive esophagitis whereas 71 (74%) were in the grades I and II. The *H. pylori* infection was present in 78% of the sample (194 individuals), with no significant difference between the prevalence of such groups with and without erosive esophagitis. Positive sera to *cagA* strain were present in 84% of the total sample, in 87% of subjects without erosive esophagitis and in 78% of those with erosive esophagitis. There was no significant statistical difference between these values even if esophagitis of greater severity was considered. It was detected a significantly greater prevalence of antral active gastritis and IM in patients with erosive esophagitis of greater severity (20 and 32%) than those with grades I and II erosive esophagitis by endoscopic classification (5.6 and 8%). Thus, this study demonstrates that antral active gastritis and IM are associated with erosive esophagitis of greater severity. However, the GERD presence or intensity were not associated with lower prevalence or absence of *H. pylori* gastric infection even when the CagA serological positivity was considered in the population.

Descriptors: *Helicobacter pylori*. *Helicobacter infections*. *Helicobacter*. *Peptic esophagitis*. *Gastroesophageal reflux*.

1 INTRODUÇÃO

A doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é condição multifatorial freqüente em todo o mundo. Está relacionada às anormalidades da motilidade do trato gastrointestinal alto – como o relaxamento anormal e transitório do esfíncter esofágico inferior (EEI) e outras falhas da motilidade esofágica –, à presença de hérnia do hiato esofágico, à falha nas defesas da mucosa esofágica e à natureza tóxica do material refluído (ácido, bile, pepsina). Segundo Moraes Filho et al.(2002), essa desordem é estimada em pelo menos 12% da população brasileira .

Estudos de coorte demonstram que nos últimos anos a DRGE teve incidência intensamente elevada, mesmo nas formas mais graves, como esôfago de Barrett (EB) e câncer esofágico do tipo adenocarcinoma (BLOT et al., 1991; EL SERAG e SONNENBERG,1998). Ao mesmo tempo, em países desenvolvidos, devido às melhores condições socioeconômicas (PARSONNET,1995; ITO et al.,2001), vem ocorrendo significativa queda na prevalência da infecção gástrica pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Embora não relacionados diretamente, esses dois fatos chamaram a atenção para a possibilidade do *H. pylori* proteger o organismo contra o desenvolvimento da DRGE. Uma das hipóteses consideradas é de que a infecção por cepas mais agressivas dessa bactéria, levando a um maior grau de inflamação gástrica e a uma menor produção de ácido gástrico, resultaria em menor risco para o aparecimento ou agravamento da DRGE. Tais cepas podem ser determinadas, por exemplo, pela presença do antígeno do gene associado à citotoxina A (*cagA*, *cytotoxin associated gene A*).

Estima-se que 50% da população mundial esteja contaminada pelo *H. pylori*, principal responsável por afecções inflamatórias gastrointestinais (GUISSET et al.1997). Em estudo sobre a distribuição geográfica dos genes do *H. pylori* demonstrou-se a incidência de 88,8 % do gene *cagA* na população sul-americana (VAN DOORN et al., 1999). No Brasil a prevalência da infecção pelo *H. pylori* e pela cepa *cagA* positiva (apêndice 1) vem sendo estudada porém ainda não foi totalmente definida.

O relacionamento entre *H. pylori* e a DRGE é controverso. Vários fatores – como o perfil genético e dados epidemiológicos da população, a intensidade da

inflamação gástrica, a cepa e a localização da bactéria no estômago – podem causar modificações na produção ácida.

Considerando a importância desse debate, pretende-se neste estudo com indivíduos encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital de Clínicas (HC) da UFPR para realização de endoscopia digestiva alta por queixas de dispepsia, investigar se a infecção pelo *H. pylori* e a inflamação gástrica resultante têm relação com a prevalência da DRGE erosiva (esofagite erosiva).

Objetivos específicos:

Determinar na amostra estudada:

1. Se há associação entre a presença ou a gravidade da esofagite erosiva e a infecção pelo *H. pylori* com sorologia anti-CagA positiva ou negativa;
2. Se há associação entre o tipo e local da inflamação gástrica com a prevalência da esofagite erosiva;
3. Se há associação entre o tipo e o local da inflamação gástrica com a gravidade da esofagite erosiva.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (DRGE)

Problema comum, a DRGE é definida como condição que se desenvolve quando o refluxo de conteúdo gástrico causa sintomas incômodos e/ou complicações que afetam de maneira adversa o bem-estar do seu portador, trazendo-lhe perda da qualidade de vida. Pirose e regurgitação são os sintomas mais evidentes (VAKIL et al., 2006).

Estudos sobre os mecanismos fisiopatogênicos associados ao refluxo gastroesofágico em voluntários saudáveis demonstram que 80 a 100% dos episódios de refluxo estão associados com relaxamentos anormais e transitórios do esfíncter esofágico inferior (PENAGINI et al.,2002). Contudo, alterações motoras isoladamente não são suficientes para causar a DRGE: é necessário também que o conteúdo refluído seja tóxico para as células da mucosa esofágica (NGUYEN e HOLLOWAY, 2003).

A DRGE se manifesta com erosão ou erosões no esôfago – esofagite erosiva – facilmente identificável durante exame endoscópico; sem erosão, com sintomas típicos da doença que se repetem com freqüência (ao menos duas vezes na semana, num período mínimo de seis meses) - esofagite não erosiva; ou ainda com complicações (VAKIL et al., 2006).

A gravidade da DRGE e as complicações associadas, como estenose esofágica péptica, EB e adenocarcinoma do esôfago distal, estão relacionadas à intensidade da exposição ácida do esôfago, a qual depende da integridade da barreira anti-refluxo, da carga ácida do refluxo gástrico, da capacidade esofágica de depuração ácida, e à resistência da mucosa esofágica a essa agressão ácida (RICHTER, 1999). Análise multivariada publicada em 1997 (CADIOT,1997) identificou a secreção ácida gástrica como fator fisiopatológico independente associado à esofagite de refluxo. A pepsina e os sais biliares também são nocivos à mucosa esofágica, mas o dano causado por eles parece ser dependente da presença de pH ácido no esôfago (VAEZI et al,1995).

A maioria dos portadores da DRGE tem maior número de episódios de refluxo do que aqueles sem DRGE, e, em geral, o refluxo ocorre devido a

relaxamentos transitórios do EEI, facilitados por distensão gástrica e pela presença de hérnia do hiato esofágico. Em indivíduos sem DRGE, episódios de relaxamento transitório do EEI são observados em 35% dos casos. Já naqueles com DRGE essa prevalência aumenta para 65% (MITTAL et al, 1995).

Quando existe hérnia do hiato esofágico, o EEI é deslocado cranialmente, o que altera o perfil pressórico da zona de alta pressão da junção gastroesofágica, facilitando os episódios de refluxo gastroesofágico. Além disso, a prevalência da hérnia do hiato esofágico aumenta com a gravidade da DRGE, verificando-se as maiores freqüências nos pacientes com esofagite grau III e IV da classificação endoscópica de Savary e Miller (1978), graus de maior gravidade (WESTHOFF et al.,2005). Também foi demonstrado que a presença de hérnia de hiato esofágico contribui significativamente com o desenvolvimento de esofagite de refluxo após a erradicação do *H. pylori* (HAMADA et al. 2000).

A obesidade também é considerada como fator de risco para a DRGE (HAMPEL et al., 2005) , situação em que podem estar presentes fatores relacionados ao refluxo gastroesofágico como: retardo no tempo do esvaziamento gástrico (MADDOX et al.,1989), aumento na pressão intra-abdominal (BARAK et al., 2002), diminuição na pressão do EEI e maior freqüência de relaxamentos transitórios desse esfíncter (O'BRIEN et al.,1980; ORLANDO, 2001). Do mesmo modo, Jacobson et al. (2006) demonstraram que o risco de ter sintomas freqüentes da DRGE aumenta progressivamente com o aumento do índice de massa corporal (IMC) .

Como mencionado anteriormente, o ácido clorídrico e a pepsina produzidos pela mucosa gástrica são os principais responsáveis pelo dano da mucosa esofágica, e é na produção deles que, provavelmente, a infecção pelo *H. pylori* interfere. Essa infecção pode alterar a fisiologia gástrica determinando aumento ou diminuição da secreção ácida gástrica, embora a maioria dos indivíduos infectados apresente pouca alteração dessa secreção, sem repercussões clínicas. O tipo, o local e a intensidade da gastrite induzida pela bactéria são os fatores determinantes dessa variação.

Vários mecanismos estariam envolvidos na hipersecreção ácida observada nesses pacientes, incluindo alterações no mecanismo gastrina-somastostatina e ações de mediadores inflamatórios. Por exemplo, o *H. pylori* em contato com as células epiteliais gástricas determina a produção de interleucina (IL)-8 e IL-1 β na

mucosa. Estas citocinas, por sua vez, estimulam a secreção de gastrina (BEALES et al., 1997; TAKASHIMA, et al., 2001). A gastrina, hormônio produzido pelas células endócrinas do antro gástrico, chamadas células G, aumenta a secreção ácida estimulando as células parietais no corpo gástrico, além de induzir a proliferação dessas mesmas células (MODLIN et al., 2005). Assim, a infecção pelo *H. pylori* poderia determinar aumento na produção ácida gástrica basal e estimulada quando comprometesse principalmente o antro gástrico. Boyd (1996) demonstrou que indivíduos com úlcera duodenal têm maior frequência de esofagite de refluxo e geralmente apresentam inflamação pelo *H. pylori* no antro gástrico e hipercloridria.

Por outro lado, a infecção pelo *H. pylori* também pode resultar em hipocloridria, como encontrado em indivíduos com gastrite multifocal ou difusa e atrofia gástrica (EL-OMAR et al., 1997). Quando ocorresse essa inflamação (pangastrite ou gastrite) predominando no corpo gástrico, os mediadores inflamatórios induzidos pelo *H. pylori* – IL-1 β e o fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) – suprimiriam a produção ácida tanto indiretamente pela inibição de produção de histamina pelas células enterocromafins-like, quanto diretamente pela inibição das células parietais (BEALES et al., 1997; BEALES, 1998). Além da ação desses mediadores inflamatórios, o comprometimento das células parietais por intensa e prolongada inflamação, associado ou não a mucosa atrofiada, resultaria em hipocloridria.

A redução da secreção ácida, por sua vez, determina aumento dos níveis de gastrina, embora ineficaz para aumentar a produção ácida pela mucosa inflamada do corpo gástrico, perpetuando um contínuo estímulo à proliferação das células gástricas epiteliais. A inflamação e a proliferação celular contínua afetam o ciclo das células epiteliais e determinam progressiva atrofia das glândulas gástricas (PEEK JR et al., 1999^(b); PEEK JR et al., 2000). Devido à baixa produção ácida gástrica, considera-se que essa atrofia protege o organismo contra o desenvolvimento da ulceração duodenal e provavelmente contra as complicações ácido-induzidas da DRGE (YAMAJI et al., 2001, KOIKE et al., 2001^(a)), mas, por outro lado, está associada a maior risco de câncer gástrico.

Então, dependendo da localização da inflamação gástrica, poderão ocorrer no estômago diferentes alterações funcionais e morfológicas. O comprometimento de áreas extensas do corpo gástrico com destruição, mesmo parcial, da mucosa secretora do ácido clorídrico poderá provocar hipocloridria (SIPPONEN e

HYVARINEN, 1993). A hipocloridria, por sua vez, protegeria contra o aparecimento da DRGE – ou a tornaria menos provável –, pois o conteúdo gástrico refluído para o esôfago seria menos agressivo, mesmo em indivíduos com outros fatores favoráveis ao desenvolvimento da doença, como a diminuição da pressão do esfíncter esofágico inferior. A reversão da gastrite crônica e, portanto, da hipocloridria poderia tornar o indivíduo novamente suscetível ao refluxo ácido lesivo e ao desenvolvimento da DRGE (SCHUTZE et al.,1995; LABENZ et al.,1997).

Além da localização da inflamação gástrica, estudos sugerem que o tipo de cepa bacteriana e a resposta imunológica do hospedeiro são fatores determinantes para que a infecção pelo *H. pylori* participe da patogênese da DRGE. Algumas cepas do *H. pylori* associadas à inflamação gástrica mais intensa seriam mais eficazes do que outras na proteção contra o desenvolvimento de DRGE (VICARI et al.,1998). Nessa mesma linha de raciocínio é considerada a hipótese de que cepas mais agressivas da bactéria determinadas pela presença da proteína CagA estariam associadas à redução dos casos de DRGE por elas diminuírem a secreção ácida.

2.2 DRGE E AUSÊNCIA DE INFECÇÃO PELO *H. PYLORI*. EVIDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

Estudos demonstraram que a preservação da secreção ácida é o fundamento da relação entre ausência de *H. pylori* e DRGE. De Koster et al. (1995) fortalecem essa hipótese ao associar, de maneira inversa, a DRGE à intensidade da gastrite e da atrofia gástrica causada pelo *H. pylori*, com resultante hipocloridria . Outros trabalhos confirmam essa observação demonstrando que a presença do *H. pylori* e de atrofia gástrica são significativamente menos freqüentes em pacientes com esofagite de refluxo quando comparados a indivíduos controles sem esofagite de refluxo (KOIKE et al.,1999;SHIROTA et al.,1999;EL-SERAG et al.,1999).

Na mesma linha de observação, O' Connor e Cunnane (1994), revendo 26 estudos publicados, encontraram prevalência de 40% de infecção pelo *H. pylori* em portadores da DRGE (com variação de 16 a 88%) e de 50% naqueles sem DRGE, indicando, na opinião dos autores, que a DRGE poderia estar relacionada à ausência dessa bactéria, mesmo sendo a diferença dessas prevalências tão pequena.

Peterson et al. (1998) demonstraram que indivíduos infectados por cepas *cagA* positivas têm menores níveis de acidez gástrica basal e estimulada do que aqueles infectados por cepas *cagA* negativas. É possível que particularmente tais indivíduos apresentem comprometimento inflamatório mais intenso no corpo gástrico. Além disso, Peek Jr et al. (2000) também encontraram níveis de gastrina maiores em indivíduos colonizados por cepas *cagA* positivas e que também tinham EB, sugerindo que, pela acentuada inflamação no corpo gástrico, há redução na secreção gástrica com aumento compensatório, porém ineficaz, da produção de gastrina .

Outro trabalho conduzido na Holanda encontrou menor prevalência de cepas *cagA* positivas em pacientes com EB do que em indivíduos com esôfago normal (24% e 56% respectivamente), reforçando a linha dos que afirmam que cepas mais virulentas evitariam DRGE de maior gravidade (ACKERMARK et al.,2003). O mesmo resultado foi demonstrado em outro estudo europeu que avaliou a relação da cepa *cagA* positiva com a DRGE. Embora nesse trabalho não houvesse diferença entre portadores e não portadores da DRGE quanto à prevalência dessa cepa, ela foi menor nos indivíduos com EB, ou seja, naqueles com doença mais grave (KILTZ et al., 2002). Da mesma forma, em trabalhos realizados na Colômbia e no Brasil verificou-se ser incomum a cepa *cagA* positiva nos pacientes com EB, apesar de elevada a prevalência da infecção pelo *H. pylori* (PEREIRA-LIMA et al., 2004; KUDO et al., 2005).

Em outro estudo brasileiro a infecção pelo *H. pylori* foi diagnosticada em 68% de 281 adultos com dispepsia. Quando separados em grupos com e sem DRGE, verificou-se que 24% tinham cepa bacteriana *cagA* positiva no grupo com DRGE, contra 67% no grupo controle ($p < 0,001$). A gastrite corporal foi significativamente mais intensa em indivíduos com cepas *cagA* positivas. Na avaliação de fatores associados com DRGE foi confirmada a relação inversa com o *status cagA* positivo [*odds ratio* (OR)=0,16; intervalo de confiança 95%, IC=0,07 a 0,40] e com a gastrite no corpo gástrico (OR=0,69, IC=0,48 a 0,99). Esses resultados evidenciam o papel das cepas *cagA* positivas e do grau de gastrite no corpo, protegendo contra o desenvolvimento da DRGE (QUEIROZ et al., 2002).

Apoiando tais resultados, Weston et al. (2000) encontraram menor prevalência da cepa *cagA* positiva em indivíduos com DRGE associada a EB com displasia de alto grau e a adenocarcinoma esofágico (14% e 15% respectivamente),

do que em indivíduos com DRGE de menor gravidade (44%). O mesmo foi observado com o grupo de Cleveland, EUA, que ressaltou o papel protetor dessa cepa para formas mais graves da DRGE (VICARI et al.,1998).

Por outro lado, Fallone et al. (2004) não encontraram diferença em relação à gravidade da DRGE em indivíduos com ou sem infecção pelo *H. pylori*. Nesse trabalho somente indivíduos com graus mais leves de esofagite de refluxo foram incluídos e não foi avaliada presença de cepa *cagA* positiva.

Também um estudo realizado em Belo Horizonte (MG) demonstrou infecção pelo *H. pylori* em 40% dos pacientes com esofagite erosiva de maior gravidade, 91,7% dos quais tinham cepas *cagA* positiva, daí a conclusão de que essas cepas não têm necessariamente efeito protetor contra o desenvolvimento de formas graves da DRGE (MORETZSOHN, et al.,2003).

2.3 DESENVOLVIMENTO DA DRGE APÓS ERRADICAÇÃO DO *H. PYLORI*

Ao avaliar os trabalhos nessa área, observa-se grande variação nos desenhos metodológicos, o que não só impede uma correta comparação entre eles, como também determina resultados às vezes contraditórios. Diferenças foram observadas nos seguintes elementos de análise: aparecimento de sintomas; observações endoscópicas, histológicas ou de pHmetria esofágica; períodos de seguimento após a erradicação da bactéria; número e procedência da população observada.

Corroborando a hipótese de que a DRGE se estabelece após a eliminação do *H. pylori*, Hamada et al.(2000) demonstraram que a erradicação da bactéria aumentou a incidência de esofagite de refluxo. Notaram, ainda, que a presença de hérnia do hiato esofágico e de gastrite no corpo gástrico antes da erradicação favoreceu o desenvolvimento da esofagite após o tratamento da infecção.

Em uma metanálise de 14 estudos de caso-controle e de 10 ensaios randomizados, Cremonini et al. (2003) observaram significativa associação entre ausência de infecção pelo *H. pylori* e sintomas da DRGE. Encontraram relação positiva entre terapia anti-*H. pylori* e ocorrência da DRGE *de novo*, além da exacerbação dos sintomas já existentes da DRGE oligossintomática. Nos estudos de caso-controle a OR geral de associação entre ausência de *H. pylori* e presença de

DRGE foi de 1,34 (IC=1,15–1,55). Entretanto nos ensaios randomizados para avaliar a repercussão da terapia de erradicação do *H. pylori* no desenvolvimento da DRGE a OR foi de 2,54 (IC=1,92–3,37) e no da DRGE *de novo* a OR foi de 3,25 (IC=2,09–5,33). Os autores ressaltam, porém, que as associações observadas parecem ter sido infladas pelo efeito individual de alguns ensaios e/ou por variações geográficas das populações estudadas.

Em outra revisão sistemática não foram encontradas evidências de que a erradicação do *H. pylori* nos indivíduos com úlcera duodenal provocasse DRGE. Segundo os autores, não houve dados suficientes para alcançar conclusões claras em relação à erradicação do *H. pylori* em portadores da DRGE prévia. A falta de estudos com desenhos metodológicos similares e comparáveis dificultou a análise (RAGHUNATH et al., 2004).

Entre relatos de evidências contrárias ao desenvolvimento da DRGE após a eliminação de *H. pylori* está o de que a erradicação da infecção pela bactéria após três meses não alterou o refluxo gastroesofágico medido por pHmetria de 24 horas em indivíduos com esofagite de refluxo graus I e II, apesar de significativa melhora de alguns sintomas associados ao refluxo (GULITER e KANDILCI, 2004).

Essa observação encontra reforço na revisão de oito ensaios randomizados duplo-cegos, os quais não demonstraram que a erradicação do *H. pylori* em pacientes com úlcera duodenal piorasse ou causasse a DRGE (LAINE e SUGG, 2002). O tempo de seguimento – dois meses após a erradicação da bactéria –, por ser muito curto, pode ter interferido nos resultados obtidos. Para alguns autores, a regressão completa da inflamação gástrica induzida pelo *H. pylori* ocorre 6 a 12 meses após a eliminação da bactéria (RAUWS et al., 1988;GENTA et al.,1993). Além disso, o aumento da acidez gástrica foi observado somente 12 meses após a erradicação do *H. pylori* em indivíduos com atrofia no corpo gástrico (HARUMA et al,1999).

Num grupo de indivíduos com dispepsia funcional, a erradicação da infecção pelo *H. pylori* não favoreceu o desenvolvimento de esofagite de refluxo, como demonstrou um estudo randomizado e duplo-cego de 157 pacientes com dispepsia. Vale ressaltar que, apesar de se terem reduzido significativamente a intensidade da inflamação crônica e a atividade inflamatória da mucosa no grupo que usou antibiótico, não houve na pesquisa nenhum caso de atrofia gástrica, moderada ou acentuada (OTT et al., 2005).

A presença de atrofia ou inflamação moderada ou acentuada na mucosa do corpo gástrico pode reduzir a secreção gástrica ácida. Quando ocorre reversão desses padrões histopatológicos pela eliminação do fator causal – por exemplo, a infecção pelo *H. pylori* –, verifica-se melhora da secreção gástrica. Tal fator pode influenciar o risco de refluxo gastroesofágico nos indivíduos suscetíveis (FELDMAN et al., 1998). Nos estudos em que somente foram incluídos indivíduos sem inflamação ou com leve inflamação no corpo gástrico, a erradicação da bactéria não influenciaria a secreção ácida.

2.4 PAPEL DA INFLAMAÇÃO GÁSTRICA PELO *H. PYLORI*

A infecção da mucosa gástrica pela bactéria *H. pylori* induz gastrite histológica em todos os hospedeiros, mas somente na minoria resulta em gastrite sintomática, que, eventualmente, progride para doença péptica ulcerosa, linfoma gástrico tipo MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*, tecido linfóide associado à mucosa) e potencialmente oferece risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. A apresentação clínica variada depende de fatores de virulência da bactéria, da resposta imunológica do hospedeiro, da idade da aquisição da infecção e, provavelmente, de hábitos alimentares e tabagismo (SHIMOYAMA et al., 2001; ITO et al., 2003; LEE et al., 2003; MACHIDA-MONTANI et al., 2004; KATO et al., 2004).

Em humanos, a resposta inflamatória inicial gerada pela presença da bactéria foi muito pouco documentada, mas observações histopatológicas sugerem um forte componente inflamatório neutrofílico nessa fase – gastrite ativa (MARSHALL et al., 1985; SOBALA et al., 1991); num segundo momento da infecção ocorrerá aumento do número de linfócitos – gastrite crônica ativa –, processo inflamatório esse que predominará durante toda a infecção. Numa minoria dos indivíduos infectados a gastrite irá evoluir para uma fase de desaparecimento dos neutrófilos no infiltrado inflamatório da mucosa, mas com persistência dos linfócitos em número aumentado – gastrite crônica. Com a erradicação da bactéria da mucosa gástrica, lentamente o número dos linfócitos tende a diminuir para patamares considerados normais (GENTA et al., 1993).

2.5 COMO A BACTÉRIA SOBREVIVE E COLONIZA O ESTÔMAGO

Uma vez ingerida, ao chegar ao estômago a bactéria consegue transpor a barreira física da mucosa gástrica e sobreviver ao contato com o ácido clorídrico, o que é essencial na determinação da sua patogênese, pois sem tal capacidade ela não conseguiria colonizar o órgão. A capacidade da bactéria de locomover-se rapidamente graças a seu formato característico – encurvado ou espiralado – e aos flagelos do seu corpo possibilita-lhe atravessar a camada de muco que protege o epitélio gástrico até atingir as células epiteliais de revestimento da mucosa gástrica. Graças a pedestais especiais de fixação, algumas dessas bactérias mantêm íntimo contato com essas células (CASELLI et al.,1989). O *H. pylori* produz substâncias como lipases e proteases que, por degradarem a barreira de muco, facilitam sua penetração. A urease bacteriana, importante por favorecer sua sobrevivência no ambiente gástrico hostil, atua sobre a uréia produzida pelo metabolismo desse microorganismo, hidrolizando-a na presença do ácido clorídrico, permitindo a formação de bicarbonato e de íons de amônia. Os produtos dessa reação – bicarbonato e amônia – são bases fortes que protegem ainda mais a bactéria por causa da sua capacidade ácido-neutralizante, gerando um microambiente neutro ao seu redor (MARSHALL et al.,1990). O peso molecular da enzima protéica urease varia de 500 a 600 kDA, o que corresponde a 5% da proteína total produzida pelo *H. pylori*, mas suficiente para gerar um pH neutro também no seu interior, permitindo-lhe maior sobrevivência nesse ambiente (WEEKS e SACHS et al., 2001).

2.6 COMO O *H. PYLORI* LEVA A DANO E A INFLAMAÇÃO GÁSTRICA

Na infecção pelo *H. pylori*, o dano na mucosa gástrica pode ser causado por várias vias fisiopatogênicas. Algumas dessas vias são geradas pelo mecanismo de resistência bacteriana ao pH ácido; outras resultam de aspectos de patogenia direta da bactéria.

A amônia, proveniente da degradação da uréia pela urease, é tóxica para as células epiteliais de mamíferos, produz *in vitro* alterações funcionais e morfológicas no epitélio gástrico, aumenta a retrodifusão de íons H para células epiteliais causando-lhes dano, além de facilitar a aderência bacteriana. Altas concentrações

de amônia podem inibir diretamente o consumo de oxigênio pelas células da mucosa gástrica, infligindo-lhes dano agudo e provocando falha no metabolismo energético, além de induzir vacuolização intracelular (KAWANO et al., 1991). O dano na mucosa gástrica causado pela amônia parece ser intermediado também pela monocloramina produzida pela bactéria. A monocloramina *in vitro* é citotóxica para as células endoteliais. A injúria vascular resultante acentua a agressão à mucosa gástrica (DEKIGAI et al., 1995).

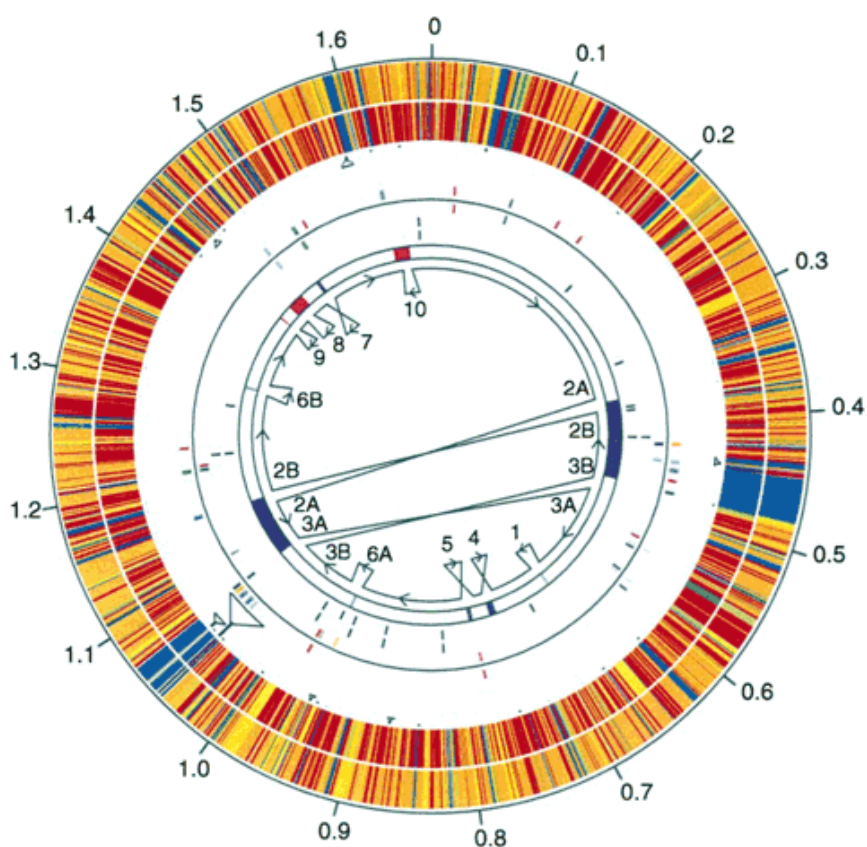
Existe uma complexa interação da bactéria com a resposta inflamatória resultante. A urease bacteriana apresenta atividade quimiotática para leucócitos. Essa enzima, também encontrada dentro de macrófagos na lâmina própria da mucosa gástrica (MAI et al., 1992), é capaz de ativar monócitos para a produção de citocinas pró-inflamatórias, tais como interleucina (IL)-1 β , IL-6, IL-8 e o TNF, que irão ter papel no desenvolvimento da inflamação da mucosa gastroduodenal (ISRAEL e PEEK JR, 2001). Outras enzimas, como a superóxido dismutase, a catalase e arginase, sintetizadas pela bactéria, parecem participar na sua proteção contra a atividade lítica de fagócitos (HAZEL e MENDZ, 1997). O contato direto da bactéria com as células epiteliais gástricas também estimula a liberação dessas citocinas. A expressão do peptídeo da IL-8 foi identificada, *in vivo*, em células epiteliais gástricas. Uma vez liberada, essa citocina regulará a infiltração neutrofílica dentro da mucosa gástrica (CRABTREE et al., 1994).

Algumas proteínas da bactéria são conhecidas como fatores de virulência por estarem relacionadas à evolução clínica mais grave. A presença dessas proteínas em algumas cepas está, na maioria das vezes, associada a maior produção de citocinas pelas células inflamatórias e, conseqüentemente, a maior inflamação. Maior inflamação no corpo gástrico associada à diminuição de secreção ácida seria decisiva na proteção contra o desenvolvimento da DRGE. Entre os fatores de virulência ressalta-se a ilha de patogenicidade-*cag* (*cag pathogenicity island, cagPAI*) com as proteínas CagA e CagE, os genótipos específicos da citotoxina vacuolizadora A (VacA), a proteína induzida pelo contato com o epitélio (*induced by contact with epithelium, IceA*), o gene de aderência ligado ao grupo sanguíneo Lewis b (*blood group antigen-binding adhesin, babA2*) e a proteína da membrana externa A (*outer membrane protein, OipA*).

2.6.1 Ilha de patogenicidade-cag

Essa região genômica de 40 kb contém aproximadamente 31 genes importantes para o aumento da inflamação e secreção de produtos relacionados à virulência. Reforçando essa informação, em cultura de células gástricas, a cagPAI induz expressão de citocinas pró-inflamatórias como IL-8 (CRABTREE et al., 1995; ISRAEL et al., 2001). A figura a seguir representa o genoma completo da bactéria descrito por Tomb et al. em 1997 (figura 1).

FIGURA 1- REPRESENTAÇÃO DO GENOMA DA BACTÉRIA *HELICOBACTER PYLORI* (TOMB et al., 1997).



A *cagPAI* tem como marcador a proteína CagA e possui um sistema funcional de secreção tipo IV (T4SS ou TFSS) que permite a injeção de proteínas bacterianas, entre elas a CagA, nas células epiteliais gástricas. Uma vez inserida nas células do hospedeiro, a proteína CagA determina-lhes a reorganização do citoesqueleto com formação de um pedestal, levando à expressão do fenótipo conhecido como *hummingbird* (“em beija-flor”) devido ao prolongamento na forma do bico desse pássaro que aparece na célula, alongando-a e permitindo maior aderência da bactéria (SEGAL et al.,1999; BACKERT et al.,2001; CHURIN et al., 2001). A CagA também ativa a fosforilação de resíduos de tirosina pela atividade de Src quinase, que dispara uma resposta celular semelhante ao fator de crescimento celular, com produção de citocinas pela célula hospedeira. Ou seja, quando essa proteína está presente no citoplasma das células do hospedeiro, causa múltiplas mudanças na sinalização intracelular (BOURZAC e GUILLEMIN, 2005), as quais se associam a doença mais grave, como doença péptica e câncer gástrico (ROHDE et al., 2003;LEITE et al.,2005).

Outro gene da *cagPAI* é o *cagE*, que também está relacionado ao aumento de produção de IL-8. Essa citocina é responsável pelo aumento de neutrófilos na mucosa gástrica encontrado em pacientes infectados por cepas *cagPAI*-positivas. A inativação de *cagE in vitro* não somente atenua a expressão de IL-8, como também diminui a ativação das vias de sinalização de quinases proteína mitógeno ativadas (*mitogen-activated protein kinase - MAPK*) e NF- κ B (fator nuclear, *nuclear factor, NF- κ B*) (GLOCKER et al.,1998; KEATES et al., 1999) . Além disso, em animais de experimentação essa inativação de *cagE* reduz significativamente a intensidade da gastrite induzida pelo *H. pylori* (OGURA et al., 2000; ISRAEL et al., 2001).

2.6.2 Proteína CagA e gene *cagA*

Em 1989 foi identificado um gene de uma cepa específica do *H. pylori*, *cagA*, hoje reconhecido como marcador da *cagPAI* e da doença gastroduodenal mais grave associada à bactéria. Essa cepa, portanto, determina risco aumentado de desenvolvimento de úlcera péptica e câncer gástrico (COVER et al.,1990; BLASER e CRABTREE et al., 1996; PEEK JR et al., 1999(a); NOMURA et al.,2002; LEITE et al.,2005; ROCHA et al., 2005). Todavia em países em desenvolvimento a alta

prevalência de cepas *cagA* positivas, sem correspondência com a apresentação clínica da doença, indica que outros fatores da bactéria, do hospedeiro, entre outros, também devem ser cruciais para o desenvolvimento de doença mais grave. De qualquer maneira a presença do *cagA*, o primeiro marcador genético detectado em amostras da bactéria, facilita a diferenciação das cepas do *H. pylori*.

A cepa *cagA* positiva pode ser identificada pela detecção do gene *cagA* na cultura bacteriana ou na mucosa gástrica tanto por método genético molecular como pela detecção de anticorpos anti-CagA no soro. Esse último, de custo mais acessível, pode ser realizado pela técnica ELISA, já validada no Brasil por Rocha et al. em 2001, que comprovaram sua alta sensibilidade e especificidade (97,4% e 88,9% respectivamente) quando aplicado em pacientes sem carcinoma gástrico (ROCHA et al., 2001).

Em se tratando da DRGE, a CagA é o fator de virulência mais utilizado nas pesquisas que avaliam o papel da infecção pelo *H. pylori* nessa doença. Na maioria dos trabalhos foi encontrada uma relação invertida entre a presença de anticorpos anti-CagA ou da cepa *cagA* e a DRGE (GRAHAM e YAMAOKA, 1998; WU et al., 2000; QUEIROZ et al., 2002; RIBEIRO et al., 2003; QUEIROZ et al., 2004).

A CagA, proteína de 120–130 kDa, determina a produção de anticorpos que aparecem em quase todos os pacientes com úlcera péptica duodenal. Qualquer mudança em seu comprimento pode determinar diferentes respostas no hospedeiro. Em pacientes infectados pela cepa *cagA* positiva encontram-se níveis mais altos de expressão de citocinas, como IL-1 β e IL-8 (YAMAOKA et al., 1999; BLASER e BERG, 2001); também são observadas maiores taxas de proliferação celular e menores índices de apoptose em indivíduos infectados por tais cepas (PEEK JR et al., 1997; ROKKAS et al., 1999; CHEN et al., 2005). Essa habilidade de modificar a renovação celular na mucosa gástrica explicaria a associação de cepas *cagA* positivas com maior risco de desenvolvimento de atrofia e câncer gástrico (SUGIYAMA e ASAKA, 2004; PENTA et al., 2005).

2.6.3 Gene da toxina vacuolizadora A (*vacA*)

Outro gene importante por permitir à bactéria sobreviver à acidez gástrica é o *vacA*, também relacionado à secreção da exotoxina vacuolizadora A (VacA) (COVER et al., 1996). Esse gene, praticamente presente em todas as cepas do *H.*

pylori, tem duas partes variáveis, a 's' (seqüência sinalizadora), que por sua vez tem quatro tipos – a s1a, s1b, s1c e s2 –, e 'm' (seqüência moduladora), que tem dois tipos – m1 e m2 (COVER et al.,1994; ATHERTON et al., 1995). A combinação em mosaico de alelos da região s com os alelos da região m determina a estrutura da exotoxina, que também está relacionada à variedade de virulência bacteriana (ATHERTON et al., 1995). Em geral, cepas que possuem alelos com seqüência sinalizadora tipo s1 produzem citotoxina funcional, enquanto aquelas com alelos tipo s2 têm pouca ou nenhuma atividade citotóxica, e cepas s1/m1 são mais toxigênicas que cepas s1/m2. Aproximadamente 50% das cepas do *H. pylori* produzem a toxina que induz a formação de vacúolos em células epiteliais (LEUNK, 1991). Cepas bacterianas que possuem a proteína VacA s1 e/ou CagA estão associadas a úlcera duodenal e a câncer gástrico distal (ATHERTON et al., 1997; RUDI et al., 2000; ARENTS et al.,2001) .

A proteína VacA insere-se na membrana celular epitelial *in vitro* e *in vivo* e determina a formação de canais seletivos de ânions nas células epiteliais, levando à exsudação de bicarbonato e de ânions para a luz da mucosa gástrica. A toxina também parece atuar na membrana mitocondrial, causando liberação do citocromo c e, por esse mecanismo, levando à apoptose (PEEK JR et al.,1999(b); PAPINI et al., 2001; GALMICHE et al.,2000; GEBERT et al., 2004). Essa toxina, induzindo a formação de poros na membrana plasmática, além de causar perda das junções celulares epiteliais permite a passagem de nutrientes pela barreira mucosa até à luz gástrica, nicho da bactéria, promovendo o seu crescimento (PAPINI et al.,1998).

2.6.4 Outros fatores bacterianos

Também foi descrito um gene de ativação neutrofílica (*HP-neutrophils-activating protein; HP-NAP*) que tem sua expressão ligada ao potencial de indução de quimiotaxia, mesmo em cepas *cagA* negativas (EVANS JR et al.,1995). O gene *HP-NAP* estimula o recrutamento contínuo de neutrófilos para a mucosa gástrica, a aderência de neutrófilos às células endoteliais e a produção de radicais reativos de oxigênio e nitrogênio por essas células (SATIN et al.,2000; BRISSLERT et al., 2005).

Presente em todas as cepas, o gene *iceA* (*induced by contact with epithelium*) ainda não teve sua função bem definida (PEEK JR et al., 1998). A

expressão de um de seus alelos, o *iceA-1*, está associada a úlcera péptica, a câncer gástrico, a aumento da concentração de IL-8 na mucosa gástrica e a presença de *cagA* e *vacA* (PEEK JR et al., 1998; VAN DOORN et al., 1998; PEEK JR et al., 1999(a). Por outro lado, a ausência de *iceA-1* e CagA na cepa bacteriana está relacionada a DRGE (ARENTS et al., 2001).

Uma série de proteínas da membrana externa também estão associadas a maior virulência da bactéria, entre elas adesinas como a BabA e SabA (*Sialic binding adhesin A*), que favorecem a aderência da bactéria às células do hospedeiro (ILVER et al., 1998; ODENBREIT et al., 2005). O fator de aderência ligado ao grupo sanguíneo Lewis b, BabA, é mais um componente bacteriano importante na patogenicidade, pois permite o contato da bactéria com o epitélio gástrico, além de facilitar a liberação de fatores de virulência como CagA e VacA (GERHARD et al., 1999; PRINZ et al., 2001). A proteína SabA é uma adesina que se liga a proteínas e carboidratos com resíduos de ácido siálico. Essa proteína aderida à membrana dos granulócitos, ricos em ácido siálico na sua superfície, induz a ativação oxidativa (MAHDAVI et al., 2002; UNEMO et al., 2005).

A proteína pró-inflamatória de 34 kDa, chamada proteína da membrana externa A, OipA, também está associada a indução de altos níveis de IL-8. O estudo de Yamaoka et al. (2000) demonstrou que a inativação simultânea da proteína OipA e da proteína CagE na mesma cepa bacteriana atenua completamente a produção de IL-8.

Em resumo, rearranjo do citoesqueleto e diminuição da apoptose (CagA), vacuolização celular, ruptura das junções interepiteliais, indução da apoptose (VacA), fosforilação-tirosina das proteínas com ativação nas vias de sinalização celular (CagA), indução de IL-8 (CagA, CagE, IceA-1, OipA) e a própria ligação do *H. pylori* na superfície epitelial após a formação do pedestal são fatores envolvidos na inflamação gástrica por observação *in situ* (SEGAL, 1997). O quadro 1, a seguir, sintetiza alguns fatores de virulência do *H. pylori* e a patogênese em que participam esses fatores. Todo esse processo vai estar associado a mudanças na secreção ácida gástrica, com diminuição da acidez se ocorrer comprometimento direto ou indireto nas células parietais.

QUADRO 1 - FATORES DE VIRULÊNCIA ENVOLVIDOS NA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*

COMPONENTE/FATOR DE VIRULÊNCIA	GENÓTIPO MAIS ASSOCIADO A VIRULÊNCIA	PATOGÊNESE
<i>Flagelo</i>	-	<i>Necessário para colonização</i>
<i>Urease</i>	<i>urease C</i>	<i>Necessária para colonização e sobrevivência no ph ácido gástrico</i> <i>Induz produção de citocinas</i>
<i>VacA</i>	<i>vacA s1 m1</i>	<i>Induz vacuolização celular epitelial</i> <i>Induz apoptose das células epiteliais gástricas</i>
<i>CagPAI</i>	-	<i>IL8 ↑</i> <i>Sistema de secreção bacteriano tipo IV (translocação de proteínas bacterianas para dentro das células do hospedeiro)</i> <i>Indução de liberação de citocinas pró-inflamatórias</i>
<i>CagA</i>	<i>cagA</i>	<i>Liberação de citocinas.</i> <i>Ativação das vias de sinalização celular (NF-κB).</i> <i>Proliferação celular↑</i> <i>Apoptose ↓</i>
<i>CagE (PicB)</i>	<i>picB/cagE</i>	<i>IL8 ↑</i>
<i>BabA</i>	<i>babA2</i>	<i>Colonização</i> <i>Adesão à superfície das células epiteliais gástricas</i>
<i>SabA</i>	<i>sabA</i>	<i>Colonização</i> <i>Aderência aos granulócitos e as células do epitélio gástrico</i>
<i>HP NAP</i>	-	<i>Induz ativação neutrofílica</i>
<i>IceA</i>	<i>iceA2</i>	<i>IL8 ↑</i>
<i>OipA</i>	<i>oipA</i>	<i>IL8 ↑</i>

2.7 RESPOSTA DO HOSPEDEIRO

Na maioria dos casos, após a infecção pelo *H. pylori* inicia-se uma resposta inflamatória aguda e logo após crônica, que perdurará por toda a vida do hospedeiro, exceto se a bactéria for erradicada por tratamento com antibióticos. Deve-se mencionar que há casos de resistência à infecção, principalmente em crianças e idosos (XIA e TALLEY, 1997).

As bactérias permanecem na luz gástrica, sobrevivendo sem invasão tecidual. Todavia algumas mantêm íntimo contato com as células epiteliais, em cujo interior inoculam proteínas e glicoproteínas bacterianas. Esse contato vai determinar o início de resposta inflamatória inespecífica, pela produção de citocinas inflamatórias a partir das células do epitélio e da mucosa gástrica, iniciando a

resposta imune inata, cujo resultado pode levar ao reconhecimento de proteínas da bactéria por células apresentadoras de antígeno (APC) e à formação de células linfocitárias reativas a essas proteínas e à glicoproteínas bacterianas.

2.7.1 Resposta imunoinespecífica

A presença da bactéria dará início a uma resposta inflamatória inespecífica com a produção de citocinas e quimocinas pelas células gástricas epiteliais. Essas células reconhecem e respondem à presença da bactéria em parte via receptores *toll-like* (*toll-like receptors*; *TLR*) tipo 5 e 2 (SMITH JR et al., 2003). *TLR* são moléculas da superfície celular que participam no reconhecimento de padrões de moléculas de patógenos pelo sistema imune inato.

O *H. pylori* ativa as cascatas sinalizadoras intracelulares, levando à ativação de vários fatores de transcrição genética. A principal interação parece estar associada à translocação de proteína e de substratos bacterianos como o CagA e o peptidoglican para dentro das células do hospedeiro, causando ativação das vias NF- κ B e MAPK (KEATES et al.,1997; VIALA et al.,2004). A via NF- κ B está associada à ativação de resposta inflamatória e imunológica, incluindo produção de citocinas, controle de proliferação celular e apoptose (ISOMOTO et al.,2000; PEEK JR 2002). Essa via, presente numa forma citoplasmática inativa em quase todos os tipos de células, tem sua ativação iniciada pela fosforilação e pela degradação de subunidades inibidoras. Ativado, o NF- κ B move-se rapidamente para o núcleo celular, onde ativa a transcrição de genes de citocinas como IL-1, IL-6, IL-8 e TNF. As citocinas pró-inflamatórias determinam a infiltração da mucosa por neutrófilos, macrófagos e linfócitos, resposta mais pronunciada em indivíduos infectados por cepas de maior virulência como as *cagA* positivas (CRABTREE et al.,1991).

Além do tipo de cepa bacteriana, fatores genéticos do hospedeiro parecem determinar diferentes respostas inflamatórias inespecíficas que podem interferir até em respostas imuno específicas das células T. Genes de citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias têm polimorfismos que podem alterar a transcrição ou a expressão genética. Polimorfismos nos genes de IL-1 β e do antagonista receptor de IL-1 (IL-1RA) do hospedeiro modulam os níveis de ativação inflamatória, que podem influenciar a natureza e a extensão da gastrite e a atrofia induzida pelo *H. pylori*

(GARCIA-GONZALEZ et al.,2001). Esses polimorfismos genéticos, por exemplo, aumentam a resposta de IL-1 β □□□ à infecção pelo *H. pylori* e estão associados ao desenvolvimento de atrofia gástrica, hipocloridria e adenocarcinoma gástrico (EL-OMAR et al., 2000; EL-OMAR et al., 2001; MACHADO et al., 2003). A IL-1 β além de estimular a liberação de gastrina por um efeito direto nas células G, é também um potente inibidor da secreção ácida das células parietais (EL-OMAR 2001; TAKASHIMA et al., 2001; EL-OMAR et al., 2003). A DRGE estaria então inversamente associada à infecção em hospedeiros com tais variações genéticas. Confirmando essa hipótese, Queiroz et al. (2004) demonstraram numa população do Sudeste brasileiro que a intensidade da inflamação gástrica, além de estar associada à positividade do fator de virulência CagA, também se correlacionou ao polimorfismo dos alelos de IL-1 β e IL-1RA do hospedeiro, fatores esses que determinaram menor risco da DRGE.

Outros polimorfismos em genes de citocinas pró-inflamatórias como TNF e IL-6 e de citocinas antiinflamatórias como genes IL-4 e IL-10 são reconhecidos. O polimorfismo do gene do TNF, que tem efeito inibidor da secreção ácida embora menos intenso, provavelmente leva também a risco menor de desenvolvimento da DRGE (BEALES, 2000). Então, a resposta imunológica inespecífica do hospedeiro à infecção pelo *H. pylori* é importante moduladora do dano gástrico e, provavelmente, das diferentes apresentações clínicas da doença.

2.7.2 Resposta imuno específica

A resposta imuno inespecífica gerada é incapaz de eliminar a bactéria da luz gástrica, porém determina o início da resposta imuno específica associada à exposição de antígenos bacterianos às células apresentadoras de antígeno da mucosa gástrica. Essa resposta imuno específica é mantida e evolui para cronicidade pela perpetuação da bactéria na luz do estômago. Dependendo do indivíduo, poderá ocorrer intensa resposta imunológica com rápida progressão para atrofia gástrica e metaplasia intestinal (MI) (GARCIA-GONZALEZ et al., 2001)

O papel da resposta imuno específica, particularmente das células T, na inflamação associada ao *H. pylori* foi demonstrado em estudos em ratos imunodeficientes (PETERSON 2nd et al.,2003). Aqueles com deficiência de

células T apresentavam alta densidade da bactéria mas pouca injúria epitelial, enquanto aqueles com deficiência de células B apresentavam dano epitelial semelhante ao encontrado em ratos sem deficiência, o que denota o importante papel da resposta imunológica tipo Th (T auxiliar, *T helper*) do tipo 1 no aumento do dano causado por infecção pelo *H. pylori* (AKHIANI et al., 2004).

A inflamação crônica gástrica induzida pelo *H. pylori* é governada pelo equilíbrio entre a bactéria e a resposta imunológica do hospedeiro. A doença clinicamente aparente resulta de efeitos cumulativos da interação desses dois fatores. Parte desse processo depende de células T reguladoras (LUNDGREN et al., 2003). Uma resposta T pode ser reduzida por células T reguladoras CD4+CD25^{high} (RAGHAVAN e HOLMGREN, 2005). Esse fenômeno é polarizado, pois a ausência de tais células pode determinar um excesso de respostas T (RAGHAVAN et al., 2003). Além disso, proteínas bacterianas, incluindo a HP-NAP, participam da indução desse fenômeno por ativação de neutrófilos (EVANS JR et al., 1995).

A modulação da resposta imune celular pelas células T reguladoras determina implicações nas respostas dos linfócitos T auxiliares Th1 e Th2 do hospedeiro. A resposta celular pode ser predominantemente Th2 ou Th1. Citocinas são as principais responsáveis pela polarização imune T. Na resposta Th1, por exemplo, predominam IL-2, INF- γ e TNF, já na Th2 predominam as citocinas IL-4, IL-5 e IL-12. O desenvolvimento de atrofia gástrica, por exemplo, está relacionado com aumento de citocinas específicas como IL-1 β , TNF e INF- γ (FOX et al., 2000; BODGER et al., 2001).

O balanço entre a resposta Th1, anteriormente chamada “resposta celular”, e Th2, dita “humoral”, é influenciado por diversos fatores, com tendência a prevalecer uma dessas determinadas respostas.

Na infecção pelo *H. pylori*, quando predomina a resposta Th1 há redução do número de bactérias, mas progressão da gastrite para atrofia gástrica, ou seja, há maior dano epitelial. Por exemplo, ausência de citocinas Th1, como INF- γ , protege contra o desenvolvimento de atrofia gástrica induzida pela infecção pelo *H. pylori*, enquanto eliminação de citocinas Th2, como IL-10, induz inflamação mais intensa e atrofia gástrica (EL-OMAR, 2001).

A presença de linfócitos B e plasmócitos em número aumentado na mucosa gástrica evidencia a resposta humoral ativa também presente na infecção crônica

pelo *H. pylori*. Amostras da secreção gástrica de indivíduos infectados pela bactéria também revelam resposta ativa dos anticorpos na mucosa e no soro, principalmente do isotipo IgA, fato esse que pode contribuir para a perpetuação da inflamação gástrica numa situação em que seria prevista uma resposta imune de ativação e diferenciação dos linfócitos B, tipo Th2 (ISRAEL e PEEK JR, 2006). A resposta Th2 permite um aumento do número de bactérias e pouca inflamação atrófica (ISRAEL e PEEK JR, 2001). É interessante observar que a resposta imunológica tipo Th2 pode ser modulada por infecção parasitária helmíntica concorrente. Indivíduos com tal parasitose apresentam menor resposta inflamatória induzida pelo *H. pylori*, devido à provável associação com resposta imune Th2 (FOX et al., 2000); portanto eles têm menor risco de desenvolver atrofia e câncer gástrico e, por consequência, supostamente o inverso quanto a DRGE.

A resposta inflamatória do hospedeiro à infecção pelo *H. pylori* pode ser indiretamente mensurada pelo grau e tipo de infiltração de células inflamatórias na lâmina própria da mucosa gástrica. A presença de atrofia gástrica e o aparecimento de MI são indicativos de atividade inflamatória mais prolongada e intensa sobre a mucosa gástrica. Embora, a presença de MI gástrica – substituição do epitélio foveolar e glandular gástrico por epitélio do tipo intestinal – indique necessariamente presença de atrofia gástrica, sua ocorrência não é obrigatória na atrofia gástrica (GUARNER et al., 2001).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 DESENHO METODOLÓGICO DO ESTUDO

Para examinar se há associação entre DRGE e a infecção pelo *H. pylori*, adotou-se como estratégia um estudo transversal, contemporâneo, analítico e observacional. Assim, os fatores em estudo – infecção pelo *H. pylori*, sorologia anti-CagA e inflamação gástrica – foram correlacionados com a variável resultante (efeito clínico) – presença ou ausência de esofagite de refluxo. O projeto do estudo foi analisado e aprovado (em anexo) pelo Comitê de Ética em Pesquisas em Seres Humanos do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal do Paraná (UFPR), e conduzido de acordo com as regras éticas vigentes.

3.2 POPULAÇÃO

Os indivíduos deste estudo foram selecionados entre pacientes encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do HC para realização de endoscopia digestiva alta por queixas de dispepsia no ano de 2003. Um período de quatro meses consecutivos, agosto a novembro, constituiu a fase de recrutamento dos pacientes. Foram considerados para seleção todos os indivíduos com idade superior a 14 anos, independentemente de gênero, procedência, naturalidade ou outros fatores não relacionados nos critérios de exclusão.

Os critérios de exclusão foram: 1) usar antibióticos ou inibidores de bomba de prótons (IBP) nas duas semanas anteriores ao exame endoscópico; 2) declarar ter feito tratamento para infecção pelo *H. pylori*; 3) apresentar co-morbidades e doenças crônicas graves que impossibilitassem a realização do exame endoscópico ou a obtenção de biopsias; 4) recusar-se a participar do estudo; 5) não compreender o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE); 6) usar anticoagulantes ou apresentar distúrbios da coagulação; 7) apresentar varizes esofágicas; 8) já ter-se submetido à gastrectomia; 9) estar apresentando hemorragia digestiva alta; 10) apresentar DRGE não erosiva (sintomas típicos associados à DRGE presentes ao menos duas vezes na semana, nos seis meses precedentes, e esôfago normal

durante a endoscopia); 11) Impossibilidade de análise histopatológica dos fragmentos da mucosa gástrica coletados durante a endoscopia.

De um total de 1.331 indivíduos considerados para a amostra, 250 assinaram o TCLE (apêndice 2) depois de tomar conhecimento da natureza do estudo e concordar em dele participar (tabela 1).

TABELA 1 - POPULAÇÃO AVALIADA COM DETALHAMENTO DO NÚMERO DE INDIVÍDUOS AVALIADOS E DOS CRITÉRIOS DE SUA EXCLUSÃO DA AMOSTRA

NÚMERO DE INDIVÍDUOS AVALIADOS E CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	POPULAÇÃO N
Total	1 331
Incluídos	250
Excluídos	1 081
-Varizes esofágicas	174
- Uso de inibidor de bomba de prótons	199
- Comorbidades	155
- Hemorragia digestiva alta	258
- Tratamento prévio do <i>H. pylori</i>	93
- Gastrectomia	72
- DRGE não erosiva	48
- Uso de antibióticos	14
- Recusou participar	50
- Não compreendeu o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	15
- Impossibilidade de análise histopatológica	03

Todos os selecionados foram submetidos à entrevista (apêndice 3) em que, além de levantar seus dados demográficos e aferir peso e altura para cálculo do IMC, visava-se identificar sintomas associados à DRGE (pirose, regurgitação) presentes ao menos duas vezes na semana nos seis meses imediatamente precedentes à endoscopia digestiva.

3.3 EXAME ENDOSCÓPICO

Os exames endoscópicos foram realizados segundo a técnica convencional com aparelhos videoendoscópios (Olympus EVIS 145, Tóquio, Japão) por médicos do serviço de endoscopia do HC, com padronização dos diagnósticos e controle interno de qualidade. Os possíveis diagnósticos endoscópicos adotados foram:

*esôfago normal, esofagite erosiva, úlcera esofágica, hérnia do hiato esofágico, esôfago de Barrett, estômago normal, gastrite(erosiva ou enantematosa), úlcera gástrica (ativa ou cicatrizada), duodenite, úlcera duodenal (ativa ou cicatrizada), duodeno normal.*No apêndice 4 encontra-se o protocolo do exame endoscópico usado no estudo.

O controle interno de qualidade consistiu na comparação do laudo dos exames endoscópicos do médico que os realizou com o de um segundo observador que desconhecia o laudo do primeiro. Esse controle, realizado em 51 exames, teve grau de concordância em 95,92% (teste Kappa =0,9592±0,040).

O esôfago foi considerado normal à endoscopia (figura 2) quando, além de ausentes as alterações descritas acima, seu revestimento mucoso mostrava-se liso, de coloração róseo-nacarada, com fina trama vascular em paliçada passível de ser distinguida por transparência (MALUF FILHO et al.,1999).

FIGURA 2 - IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ASPECTO NORMAL DO ESÔFAGO



Considerou-se esofagite erosiva o aspecto anormal da mucosa esofágica com soluções de continuidade superficiais (erosões) de forma arredondada ou linear, desnudadas ou revestidas de exsudato de fibrina, ou ainda semelhantes a aftas, isoladas ou confluentes (figuras 3 e 4). Consideraram-se ulcerações esofágicas as soluções de continuidade mais profundas da mucosa. Para a classificação da gravidade endoscópica da esofagite de refluxo utilizou-se aquela proposta por Savary-Miller em 1978 (quadro 2).

FIGURA 3 - IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ESOFÁGO COM EROSÕES (SETAS) JUNTO A TRANSIÇÃO MUCOSA ESOFAGOGÁSTRICA

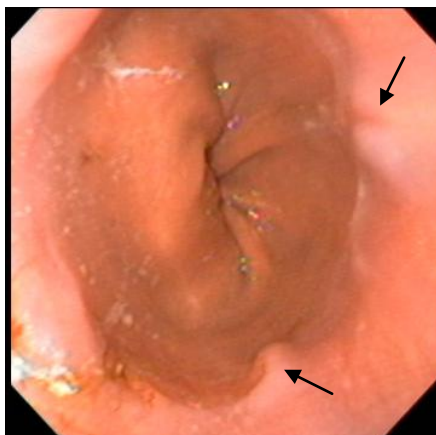
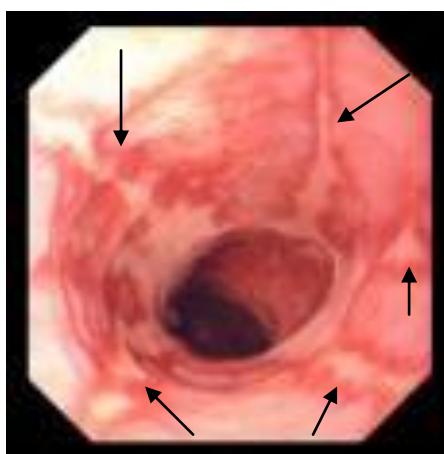


FIGURA -4 IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ESOFÁGO COM EROSÕES (SETAS) COMPROMETENDO TODA A CIRCUNFERÊNCIA DO ÓRGÃO



QUADRO 2 - CLASSIFICAÇÃO ENDOSCÓPICA DA ESOFAGITE DE REFLUXO

GRADAÇÃO	ASPECTO ENDOSCÓPICO
I	Erosões lineares ou circulares no esôfago, que se iniciam na junção escamocolunar e não confluem entre si.
II	Erosões no esôfago distal que confluem, porém sem envolvimento de dois terços do órgão.
III	Erosões no esôfago distal que confluem, com envolvimento de dois terços ou mais do órgão.
IV	Presença de complicações como esôfago de Barrett, hemorragia, estenose ou úlcera no esôfago distal.

Fonte: Savary Miller, 1978

O aspecto endoscópico do EB (figura 5) foi caracterizado como mucosa de coloração rosa-salmão, aveludada, localizada no esôfago distal acima da junção anatômica esofagogástrica, contrastante com a cor esbranquiçada do epitélio esofágico normal, com forma predominantemente circunferencial envolvendo todo o órgão com transição epitelial escamocolunar nítida; ou como ilhotas de mucosa rósea; ou ainda como projeções digitiformes em continuidade com o tecido gástrico. Considerou-se a transição epitelial ou da mucosa escamocolunar como a demarcação entre a mucosa pálida esofágica e a mucosa avermelhada, semelhante à cárdia, e a junção esofagogástrica como a margem proximal das pregas gástricas, local onde termina o tubo esofágico e se inicia a bolsa gástrica. Hérnia de hiato esofágico por deslizamento foi caracterizada nas situações em que a junção esofagogástrica estava localizada 20mm ou mais acima do pinçamento diafragmático e que, na imagem da cárdia obtida pela manobra endoscópica de retroversão no estômago, houvesse alargamento da mesma (figura 6).

FIGURA 5 - IMAGEM ENDOSCÓPICA DO ASPECTO SUGESTIVO DE ESÔFAGO DE BARRETT.

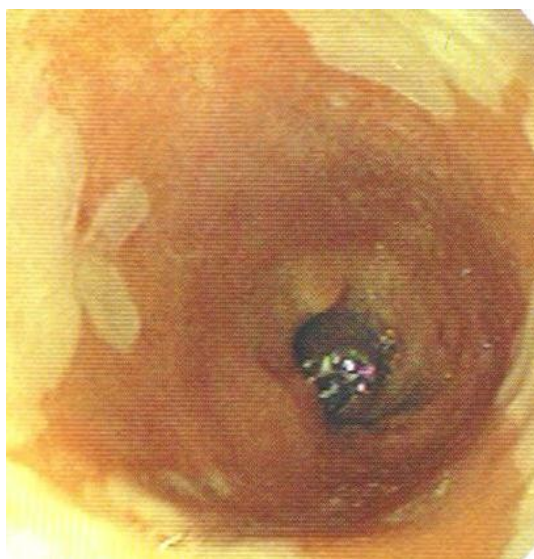
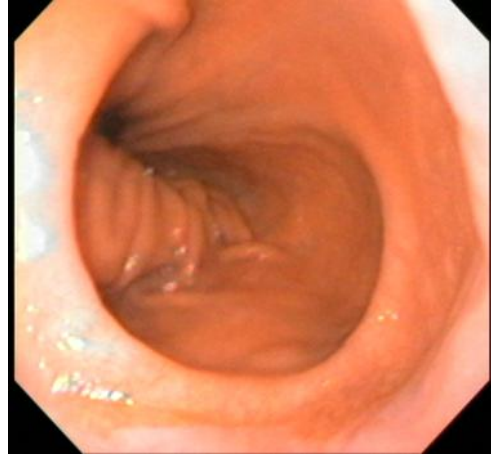


FIGURA -6- IMAGEM ENDOSCÓPICA DE HÉRNIA DE HIATO ESOFÁGICO



Ao exame endoscópico, o estômago foi considerado normal, quando apresentava coloração uniformemente rósea, com superfície lisa e íntegra e pregas gástricas tortuosas e de distribuição regular no corpo gástrico, as quais desaparecem no antro. Gastrite erosiva foi caracterizada por erosões, rupturas superficiais da mucosa gástrica representadas como lesões planas ou levemente deprimidas, esbranquiçadas, com halo avermelhado, tipo aftas; ou como pápulas avermelhadas com depressão central; ou ainda como pontos avermelhados lembrando petéquias, podendo ter exsudato esbranquiçado aderido ou friabilidade ao toque do endoscópio ou da pinça de biópsia. Gastrite enantematosa foi caracterizada por vermelhidão da mucosa sem erosão, podendo ser focal ou comprometer áreas extensas da mucosa gástrica. Considerou-se úlcera ativa a quebra da integridade da mucosa em área circunscrita, em geral arredondada ou ovalada ou, ainda, fusiforme ou em forma de estrela, mais profunda que as erosões, atingindo a camada muscular da mucosa. Úlcera cicatrizada foi caracterizada pela presença de cicatriz linear branca ou vermelha na mucosa.

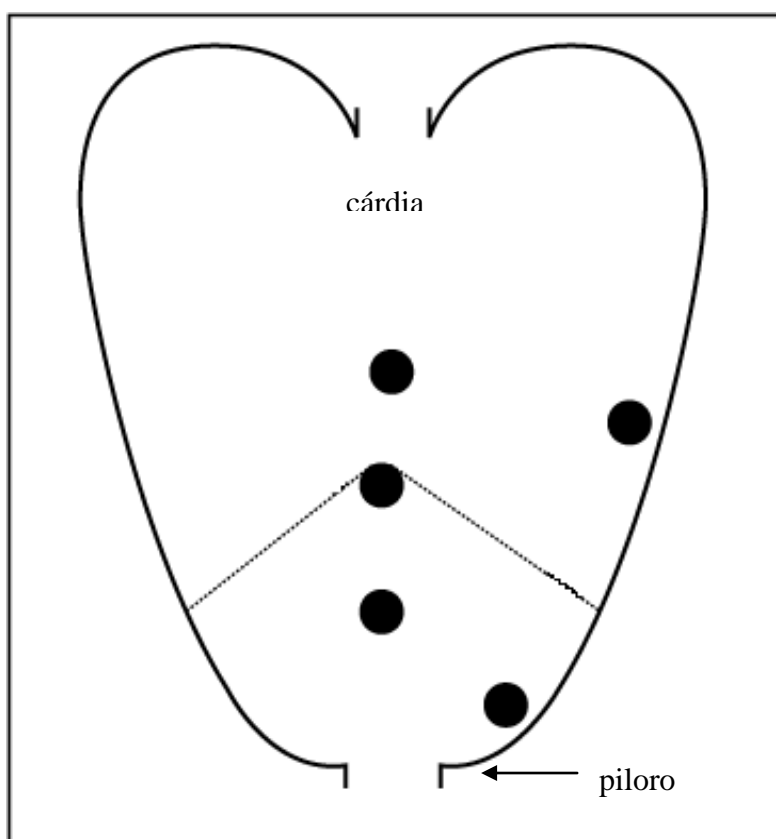
O duodeno foi considerado normal quando não apresentava deformidade no bulbo e a superfície da mucosa era lisa, íntegra, de coloração rósea. Duodenite erosiva e úlcera duodenal foram consideradas as alterações da mucosa duodenal semelhantes às descritas para a gastrite erosiva e para a úlcera gástrica.

3.4 BIÓPSIAS PARA ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Durante o procedimento endoscópico foram coletadas fragmentos de mucosa do antro (2 a 4 cm do canal pilórico) e do corpo gástrico, na pequena e na grande curvatura, e da *incisura angularis*, obtendo-se um fragmento de cada local (figura 7). Também foram obtidos fragmentos de outras lesões como, por exemplo, lesões elevadas ou deprimidas. Do esôfago, havendo suspeita de EB, foram coletados quatro fragmentos no terço distal, um em cada quadrante a cada dois centímetros de sua extensão se comprometesse toda a circunferência do . Para a obtenção dos fragmentos de mucosa utilizaram-se pinças de biópsia endoscópica compatíveis com os aparelhos, todas com abertura máxima de 0,7 cm.

Os espécimes obtidos da mucosa gástrica e da esofágica foram colocados em papel filtro e em seguida fixados em solução de formol a 10%, identificados e encaminhados para estudo histopatológico no Serviço de Anatomia Patológica do mesmo hospital.

FIGURA 7 - DESENHO ESQUEMÁTICO DO LOCAL DAS BIÓPSIAS ENDOSCÓPICAS NO ESTÔMAGO



3.5 TESTE DA UREASE

Outros dois fragmentos de mucosa gástrica (antro e corpo) foram especificamente coletados para o teste da urease, para o qual se utilizou um frasco com 0,5 ml de uréia de Christensen modificada, que contém uréia e fenol vermelho como indicador. Após a colocação dos dois fragmentos nesse meio, o material foi deixado à temperatura ambiente por 6 horas e feitas leituras no final da primeira e da sexta hora. O teste foi considerado positivo quando ocorreu mudança de coloração do meio de uréia, de amarela para rosa (figura 8).

FIGURA 8- FOTOGRAFIA DEMONSTRANDO A INTERPRETAÇÃO DO TESTE DA UREASE



3.6 ESTRATIFICAÇÃO DOS GRUPOS

Após a descrição dos dados endoscópicos, a população de estudo foi separada em dois grupos:

- com esofagite erosiva de refluxo;
- sem esofagite erosiva de refluxo.

3.7 ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Os fragmentos de mucosa esofágica e gástrica foram submetidos a processamento histotécnico rotineiro. Em resumo, as amostras foram fixadas em formalina, desidratadas, diafanizadas e emblocadas em parafina. Após microtomia a 4 µm, os cortes histológicos foram corados pela técnica da hematoxilina e eosina para avaliação geral; pela técnica de Giemsa modificada para pesquisa de *H.pylori* e pela técnica de paS-azul alciano, pH 2,5, para identificação de metaplasia colunar especializada na mucosa esofagiana. O estudo histopatológico foi efetuado no Serviço de Anatomia Patológica do HC por um mesmo patologista, especializado em patologia gastrointestinal, sem conhecimento dos achados endoscópicos. No apêndice 5 encontra-se o protocolo da análise histopatológica usado no estudo. Fez-se controle interno de 15% das amostras, escolhida aleatoriamente, com grau de concordância interobservadores de 84% (teste Kappa =0,8360±0,0905).

Para a avaliação da mucosa gástrica adotaram-se os critérios morfológicos da Classificação de Sydney modificada, descrita por Dixon et al. (1996).

Nas amostras de mucosa gástrica, as variáveis analisadas foram *quantidade de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário*, *presença ou ausência de exsudato neutrofílico* e a *presença ou ausência de MI*. Para a quantificação do infiltrado inflamatório linfoplasmocitário denominou-se *ausente* a presença de no máximo 5 células por campo de grande aumento (400X); *grau mínimo* quando mais de 5 células foram observadas, distribuídas aleatoriamente e de forma isolada; *grau moderado* quando células inflamatórias constituíam aglomerados celulares, sem preencher totalmente a lâmina própria; e *grau intenso* quando as células inflamatórias aglomeradas preenchiam difusamente a lâmina própria (figuras 9 e 10). A exsudação neutrofílica foi identificada pela presença de neutrófilos entre as células epiteliais superficiais (figura 11). A MI foi identificada pela presença de células colunares com bordadura em escova ou células caliciformes substituindo o epitélio gástrico superficial mucossecretante (figura 12 e 13).

FIGURA 9- FOTOMICROGRAFIA DA MUCOSA GÁSTRICA ANTRAL COM INFILTRADO LINFOPLASMOCITÁRIO (HEMATOXILINA EOSINA,AUMENTO DE 40X) ,

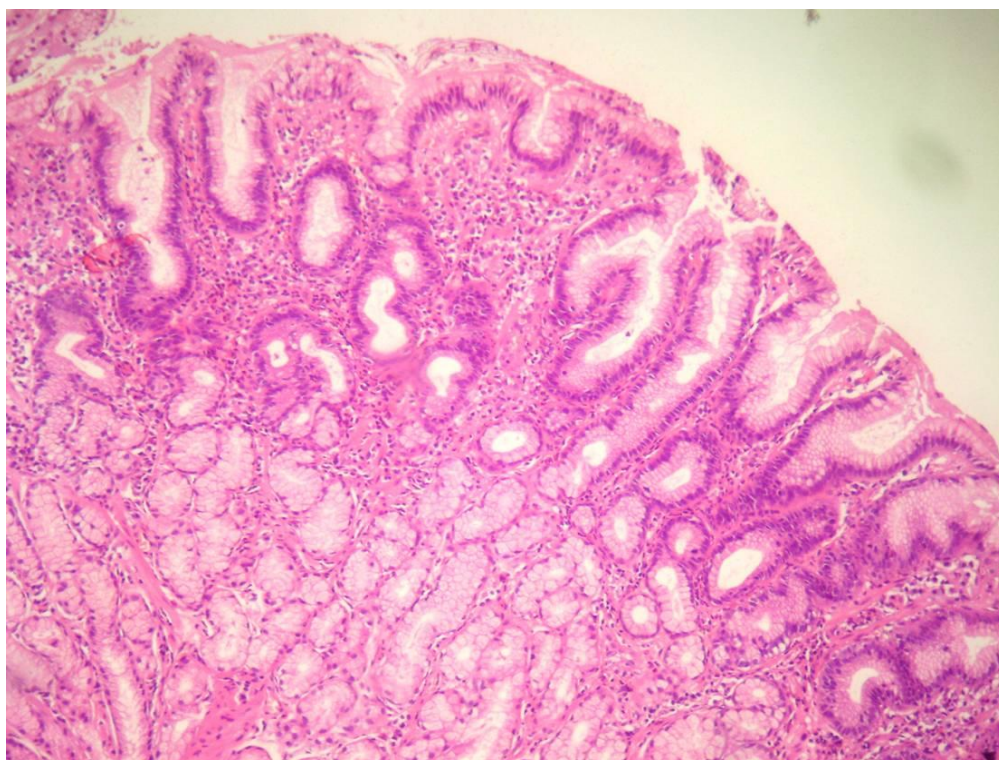


FIGURA 10 -FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO DETALHE DA MUCOSA GÁSTRICA ANTRAL COM INFILTRADO LINFOPLASMOCITÁRIO E EXSUDATO NEUTROFÍLICO (HEMATOXILINA EOSINA,AUMENTO DE 400X)

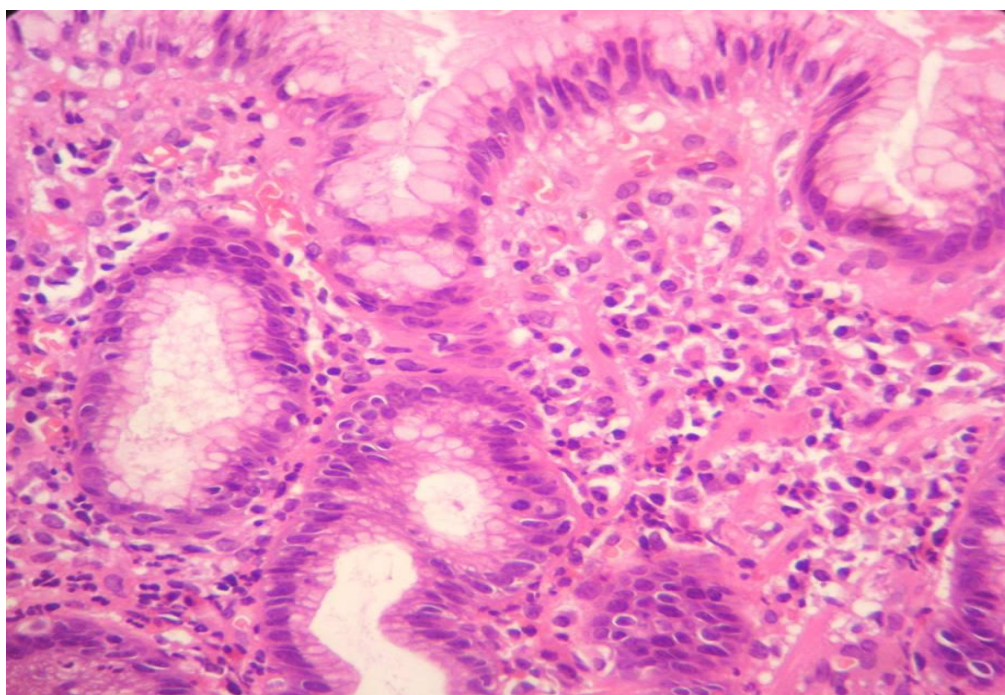


FIGURA 11 - FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO DETALHE DA MUCOSA GÁSTRICA COM EXSUDATO NEUTROFÍLICO (HEMATOXILINA EOSINA, AUMENTO DE 400X)

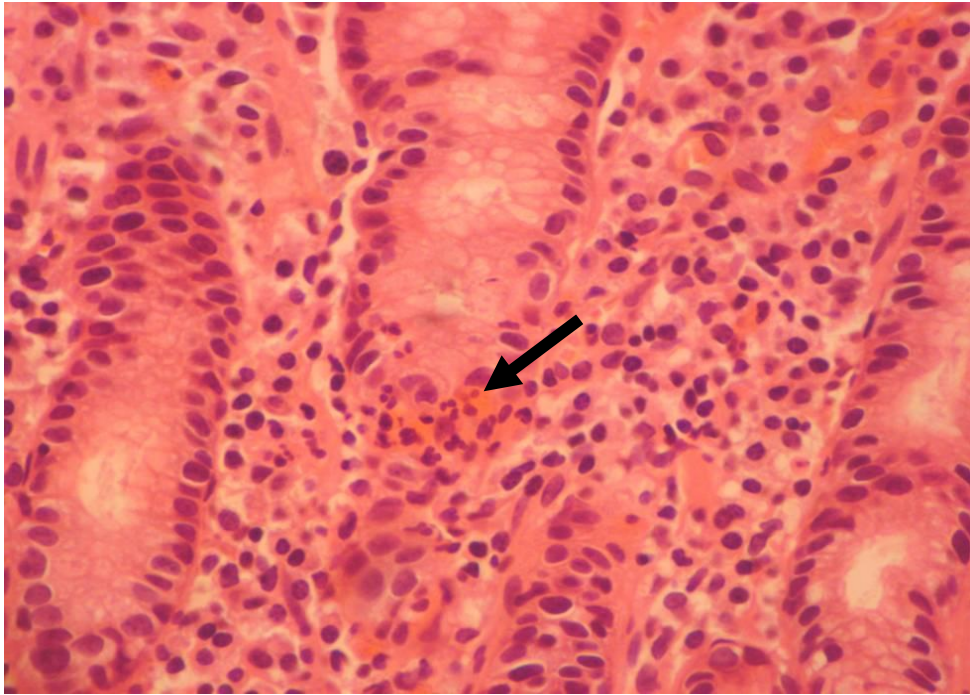


FIGURA 12 - FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO METAPLASIA INTESTINAL, CÉLULAS INTESTINAIS ESPECIALIZADAS, NA MUCOSA GÁSTRICA (HEMATOXILINA EOSINA, AUMENTO DE 400X)

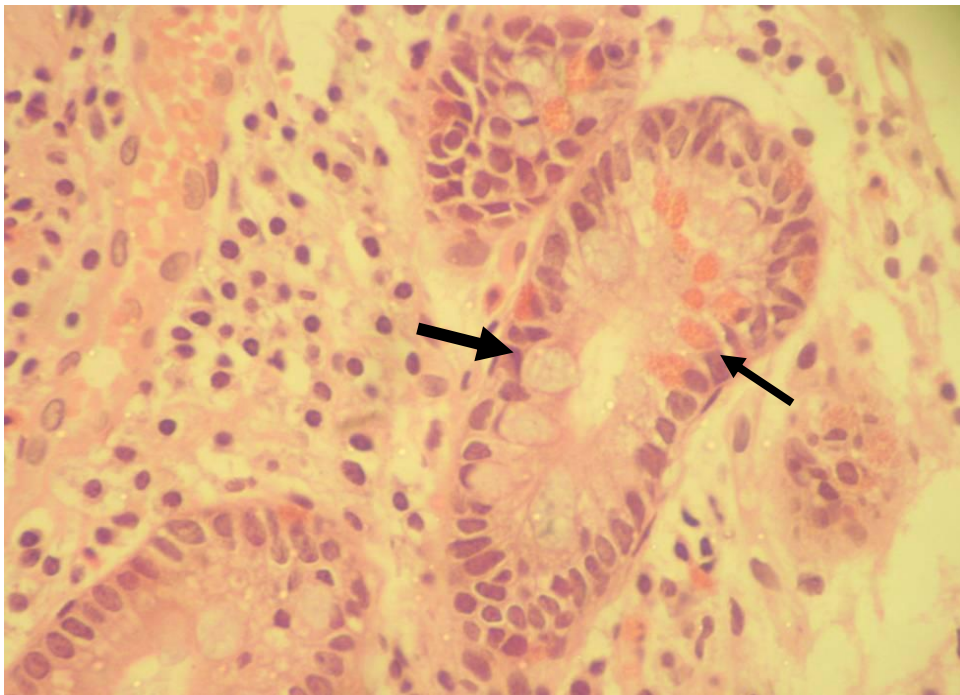
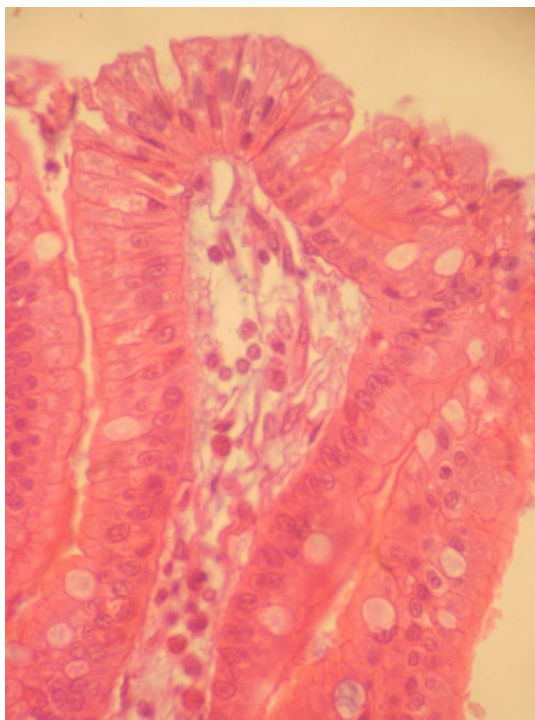


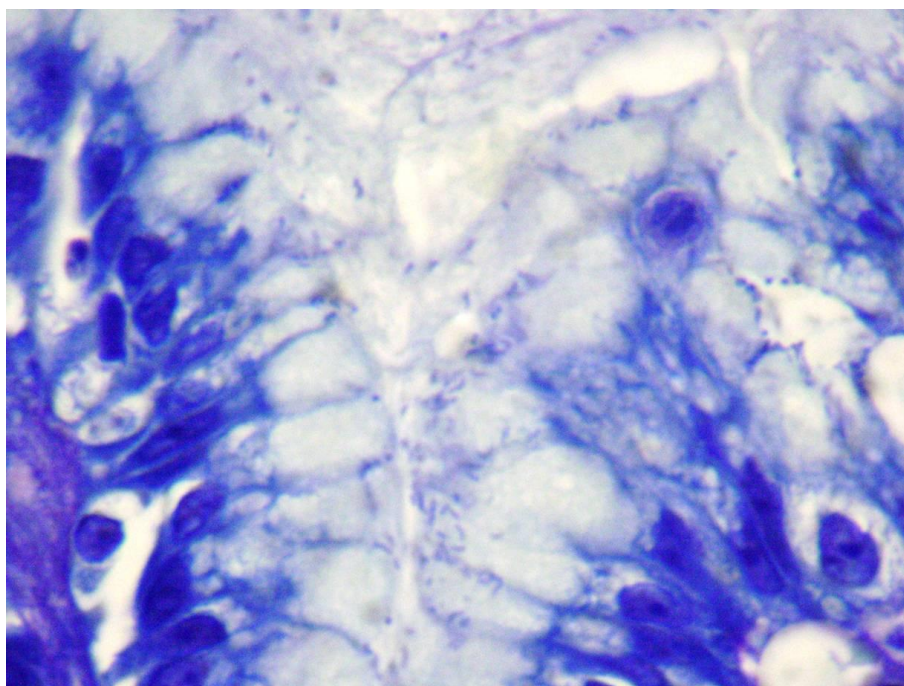
FIGURA 13 - FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA, "BORDADURA EM ESCOVA" NA SUPERFÍCIE EPITELIAL (HEMATOXILINA, AUMENTO DE 400X)



Considerando as variáveis acima, os diagnósticos possíveis foram assim qualificados: *normalidade* (sem gastrite), *gastrite ativa* - quando da presença apenas de neutrófilos entre as células epiteliais e o grau de infiltrado linfoplasmocitário era mínimo ou ausente, *gastrite crônica* - quando o grau de infiltrado linfoplasmocitário era moderado ou intenso e *gastrite crônica ativa* - quando havia associação de gastrite ativa e crônica.

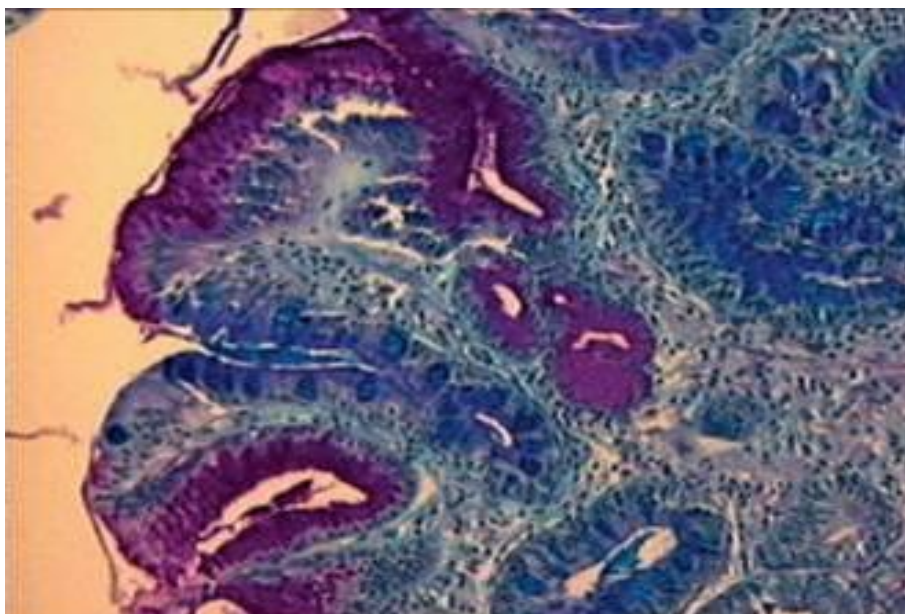
Os corpúsculos curvilíneos de *H. pylori*, identificados pela coloração de Giemsa modificada (figura 14), apresentavam-se isolados ou em aglomerados na porção apical das células epiteliais superficiais, em quantidade (densidade bacteriana) classificada como pequena, moderada ou grande: *pequena*, para bacilos isolados aleatoriamente; *moderada*, para aglomerados multifocais de bacilos; e *grande*, para bacilos distribuídos difusamente na superfície dos fragmentos. O encontro da bactéria na análise histopatológica confirmava o diagnóstico da infecção.

FIGURA 14- FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO BACIOS, *HELICOBACTER PYLORI*, NA SUPERFÍCIE DA MUCOSA GÁSTRICA (GIEMSA,,AUMENTO DE 1000X)



O diagnóstico de esôfago de Barrett foi confirmado quando se encontrou substituição do epitélio escamoso por epitélio colunar do tipo especializado, ou seja, contendo células caliciformes que se tornam azuis pela coloração do paS-Azul Alciano, pH 2,5 (figura 15).

FIGURA 15- FOTOMICROGRAFIA DEMONSTRANDO METAPLASIA INTESTINAL ESOFÁGICA, CÉLULAS INTESTINAIS ESPECIALIZADAS CORADAS EM AZUL (paS AZUL ALCIANO,PH2,5; AUMENTO DE 400X)



3.8 SOROLOGIA ANTI-CagA

A presença sérica da IgG (imunoglobulina G) anti *H. pylori* foi determinada por ELISA. De maneira resumida, foram coletadas amostras de 10ml de sangue venoso, de cada indivíduo incluído no estudo, na época da endoscopia digestiva. O soro foi separado por centrifugação a 800g (unidade de medida da força centrífuga relativa) por 10 minutos à temperatura ambiente e estocado em duplicata em *freezer* com temperatura de -70°C. O *kit* ELISA comercial- CagA p120 (Viva Diagnostika, Alemanha) foi utilizado da seguinte forma: Placas de 96 poços contendo o antígeno CagA fixado foram disponibilizadas. Amostras duplicadas dos soros foram colocadas e deixadas nos poços por 30 minutos. Após lavagem das placas, anticorpos de cabra anti-IgG humana conjugados a peroxidase foram incubados nos poços por mais 30 minutos. Depois da lavagem, o revelador TMB (tetrametilbenzoína) foi utilizado e a reação desencadeada, a qual foi parada com ácido sulfúrico, 5 minutos depois. As leituras foram feitas no leitor de ELISA com filtro de 550nm e a Densidade Óptica (D.O.) determinada eletronicamente. Os valores foram incorporados e comparados a curva obtida pelos padrões de concentração da proteína CagA disponibilizado no *kit*. A concentração de anti-CagA IgG foram determinados após utilização de fator de correção fornecido no *kit*. Análises em duplicata de parte da amostra (10%) foram realizadas para controle de qualidade interna, as quais obtiveram titulação semelhante à primeira análise.No apêndice 6 encontra-se o protocolo do resultado da sorologia anti-CagA do estudo.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo as freqüências absolutas (n) e relativas (%). As variáveis quantitativas foram representadas por média e desvio padrão (dp).

Para verificar a distribuição de normalidade analisaram-se todas as variáveis contínuas conforme o teste de Kolmogorov-Smirnov.

A associação das variáveis foi avaliada com o teste exato de Fisher ou com o teste X^2 – qui-quadrado: quando de variáveis não pareadas de distribuição não normal; e com o teste t de Student: quando de variáveis não pareadas e de distribuição aproximadamente normal. Calculou-se a razão de chances (*odds ratio*, *OR*) e o intervalo de confiança de 95% de *OR* para as variáveis e o teste Kappa quando apropriado.

Adotou-se o nível de significância de 0,05 ($\alpha=5\%$). Níveis descritíveis (p) inferiores a esse valor foram considerados significativos.

Foi utilizado o programa estatístico JMP, versão 5.1.; 1989-2004; SAS *Institute Inc.*, USA.

4 RESULTADOS

4.1 ESTATÍSTICA DESCRITIVA E COMPARATIVA

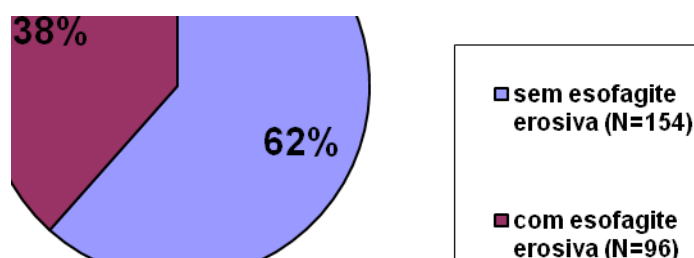
4.1.1 Características demográficas da amostra

Os 250 indivíduos da amostra tinham idade entre 14 e 85 anos, com idade média de $47,5 \pm 14,1$ anos e 182 (73%) eram mulheres. Cento e setenta e dois (69%) negavam tabagismo e a média do IMC da amostra foi de $28 \pm 8,2$ Kg/m². O apêndice 7 demonstra a distribuição da amostra de acordo com a idade.

4.1.2 Esofagite erosiva

Na figura 16 mostra a distribuição da amostra quanto à presença da esofagite erosiva. Noventa e seis indivíduos (38% da amostra), apresentavam esofagite erosiva e, portanto, 154 (62%) não.

FIGURA 16—DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM A PRESENÇA DA ESOFAGITE EROSIVA



A idade média do grupo com esofagite erosiva foi de $49,1 \pm 13,8$ anos e do grupo sem esofagite erosiva $46,5 \pm 14,3$ anos. Nos apêndices 8 e 9 encontram-se os histogramas demonstrando a distribuição da idade nestes dois grupos. Sessenta e

dois indivíduos (65%) no grupo com esofagite erosiva e 120 (78%) no grupo sem esofagite eram do sexo feminino. A média do IMC não foi diferente nos grupos analisados, com e sem esofagite erosiva ($p=0,261$). A tabela 2 apresenta um resumo dos dados demográficos e das características clínicas na amostra estudada de acordo com a presença ou ausência da esofagite erosiva.

TABELA 2 - DADOS DEMOGRÁFICOS E CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA ESTUDADA COMPARANDO AQUELES COM E SEM ESOFAGITE EROSIVA

	COM ESOFAGITE EROSIVA	SEM ESOFAGITE EROSIVA	AMOSTRA TOTAL
Idade anos	49,1 ($\pm 13,8$)	46,5 ($\pm 14,3$)	47,5 ($\pm 14,1$)
Sexo masculino	34 (35%)	34 (22%)	68 (27%)
Sexo feminino	62 (65%)	120 (78%)	182 (72%)
Tabagismo	30 (31%)	48 (31%)	78 (31%)
IMC Kg/m ²	28,8 ($\pm 8,8$)	27,6 ($\pm 7,7$)	28,0 ($\pm 8,2$)
TOTAL	96 (100%)	154 (100%)	250 (100%)

NOTA: IMC=índice de massa corporal;

Em relação aos graus endoscópicos, a esofagite erosiva estava presente nos graus I e II em 71 (74%) indivíduos e nos graus III e IV em 25 (26%); o EB foi detectado em 22 (88%) daqueles com esofagite graus III e IV.

4.2 OUTRAS OBSERVAÇÕES ENDOSCÓPICAS

Do total de indivíduos da amostra, 96 (38%) apresentavam alguma alteração gástrica diagnosticada pela endoscopia. No duodeno, 44 (17%) apresentavam alterações. Verifica-se na tabela 3, em que se detalham essas observações endoscópicas de acordo com a presença ou ausência de esofagite erosiva, que foi significativa a maior prevalência do diagnóstico de duodeno normal no grupo sem

esofagite erosiva ($p=0,041$) e da hérnia de hiato esofágico no grupo com esofagite erosiva ($p < 0,0001$).

TABELA 3 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ESOFAGITE EROSIVA E OUTROS DIAGNÓSTICOS ENDOSCÓPICOS

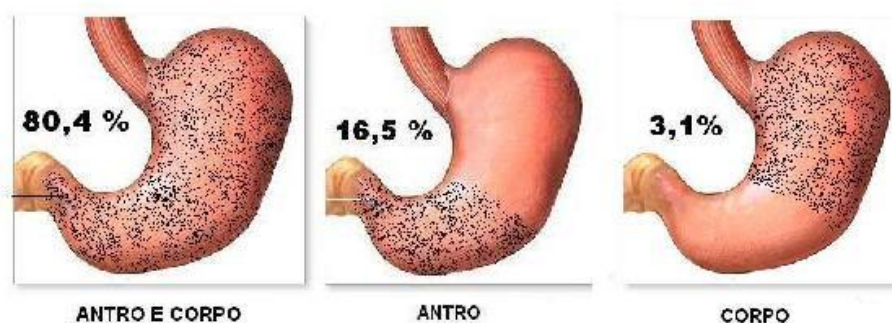
DIAGNÓSTICO ENDOSCÓPICO	COM ESOFAGITE EROSIVA n (%)	SEM ESOFAGITE EROSIVA n (%)	P ⁽¹⁾	AMOSTRA TOTAL n (%)
Gastrite	39 (40,6)	50 (32,4)	0,1902	89 (35,6)
Úlcera gástrica	2 (2,1)	5 (3,2)	0,5876	7 (2,8)
Estômago normal	55 (57,3)	99 (64,3)	0,2699	154 (61,6)
Duodenite	16 (16,7)	13 (8,4)	0,0482	29 (11,6)
Úlcera duodenal	5 (5,2)	10 (6,5)	0,6773	15 (6)
Duodeno normal	74 (77,1)	134 (87)	0,041	208 (83)
Estômago e duodeno normal	44 (45,8)	92 (59,8)	0,989	136 (54,4)
Hérnia de hiato esofágico	50 (52)	19 (12)	<0,0001	69 (28)
TOTAL	96 (100)	154 (100)	-	250 (100)

NOTA: (1) Teste do qui-quadrado.

4.3 INFECÇÃO PELO *H. PYLORI*

Cento e noventa e quatro indivíduos (78% da amostra) apresentavam infecção pela bactéria. Considerando somente aqueles indivíduos com infecção (N=194), o *H. pylori* foi encontrado no antro em 187 (96,3%), e no corpo em 162 (83,5%), 156 (80,4%) apresentavam infecção em ambas as regiões do estômago, 31 (16,5%) só no antro e 6 (3,1%) só no corpo (figura 17). A idade dos indivíduos da amostra de acordo com a presença ou ausência da infecção pelo *H. pylori* é demonstrada no apêndice 10.

FIGURA 17- REPRESENTAÇÃO ESQUEMÁTICA DA DISTRIBUIÇÃO TOPOGRÁFICA DA BACTÉRIA NO ESTÔMAGO (N=250)



A densidade bacteriana no antro e no corpo gástrico dos indivíduos da amostra é demonstrada no apêndice 11.

4.3.1 Teste da urease

Dos 250 indivíduos da amostra avaliados, 163 (65%) tiveram positivo o teste da urease. Quando comparados os dois métodos de identificação da infecção pelo *H. pylori* – histologia e teste da urease –, verificou-se concordância em 64,43% dos resultados e, considerando a detecção histológica da infecção como teste padrão-ouro, a sensibilidade e a especificidade do teste da urease foram de 82% e 94% respectivamente (tabela 4).

TABELA 4 -COMPARAÇÃO DA DETECÇÃO HISTOLÓGICA DO *HELICOBACTER PYLORI* COM O RESULTADO DO TESTE DA UREASE

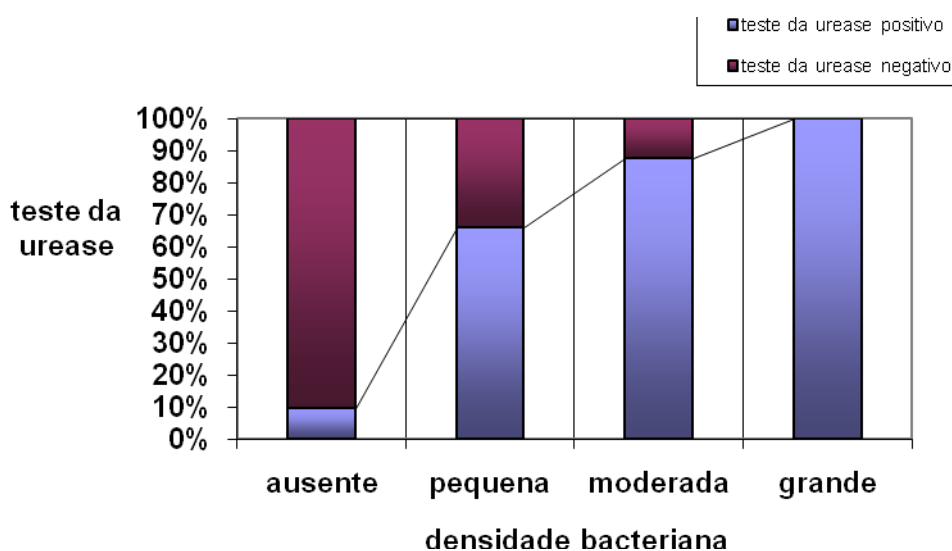
TESTE DA UREASE	<i>H. PYLORI</i> POSITIVO- HISTOLOGIA n (%)	<i>H. PYLORI</i> NEGATIVO- HISTOLOGIA n (%)	TOTAL N (%)
Positiva	160 (82,5)	3 (5)	163 (65)
Negativa	34 (17,5)	53 (95)	87 (35)
TOTAL	194 (100)	56 (100)	250 (100)

NOTA: Teste Kappa: 0,6443±0,051 ; Sensibilidade do teste da urease= 82%; Especificidade do teste da urease = 94%

4.3.2 Comparação da densidade da bactéria na mucosa gástrica com o teste da urease

Tanto no corpo como no antro gástrico, a prevalência do teste da urease negativo foi proporcionalmente menor à medida que a densidade bacteriana na mucosa era maior (teste do qui-quadrado, Pearson: $p < 0,0001$). A figura 18 mostra essa comparação, da densidade do *H. pylori* no antro gástrico com o teste da urease.

FIGURA 18 – COMPARAÇÃO DA DENSIDADE DO *HELICOBACTER PYLORI* NO ANTRO GÁSTRICO COM O TESTE DA UREASE



4.4 INFECÇÃO PELO *H. PYLORI* E ESOFAGITE EROSIVA

A prevalência da infecção pelo *H. pylori* não foi significativamente diferente entre o grupo com esofagite erosiva e o grupo sem esofagite. A bactéria foi encontrada em 74 (77%) e em 120 (78%) indivíduos em cada grupo, respectivamente (teste do qui-quadrado, Pearson: $p = 0,8771$).

4.5 TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA E INFECÇÃO PELO *H. PYLORI*

Quando comparado a distribuição da amostra nos diversos tipos de gastrite histológica de acordo com a presença da infecção pelo *H. pylori*, observou-se diferença significativa tanto nas prevalências dos tipos de gastrite histológica no antro como no corpo gástrico ($p < 0,0001$), predominando os diversos tipos de gastrite naqueles com infecção pelo *H. pylori* e a ausência da gastrite naqueles sem infecção (tabelas 5 e 6). Nos apêndices 12 e 13 é demonstrada a associação entre o grau de densidade bacteriana e o tipo de gastrite histológica no antro e no corpo gástrico.

TABELA 5- DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO E A INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*

INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER</i> <i>PYLORI</i>	GASTRITE ATIVA n (%)	GASTRITE CRÔNICA ATIVA n (%)	GASTRITE CRÔNICA n (%)	SEM GASTRITE n (%)	TOTAL n (%)
Positiva	16 (94)	138 (95)	21 (84)	19 (30)	194 (78)
Negativa	1 (6)	7 (5)	4 (6)	44 (70)	56 (22)
TOTAL	17 (100)	145 (100)	25 (100)	63 (100)	250 (100)

NOTA: teste do qui-quadrado, Pearson: $p < 0,0001$

TABELA 6 - DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO E A INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*

INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER</i> <i>PYLORI</i>	GASTRITE ATIVA n (%)	GASTRITE CRÔNICA ATIVA n (%)	GASTRITE CRÔNICA n (%)	SEM GASTRITE n (%)	TOTAL n (%)
Positiva	29 (97)	80 (92)	9 (82)	76 (62)	194 (78)
Negativa	1 (3)	7 (8)	2 (8)	46 (38)	56 (22)
TOTAL	30 (100)	87 (100)	11 (100)	122 (100)	250 (100)

NOTA : teste do qui-quadrado, Pearson: $p < 0,0001$

Ainda em relação à gastrite histológica e, especificamente, ao grau do infiltrado linfoplasmocitário na mucosa do corpo gástrico, dos 250 indivíduos da amostra, 9 (3,6%) apresentavam grau intenso, 89 (35,6%) grau moderado, 141 (56,4%) grau mínimo e 11 (4,4%) não tinham infiltrado linfoplasmocitário algum na mucosa.

4.6 TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA E ESOFAGITE EROSIVA

Na análise da distribuição da amostra, de acordo com o tipo de gastrite histológica no antro e no corpo gástrico, não se encontrou diferença estatística significativa entre o grupo com e sem esofagite erosiva (apêndices 14 e 15).

4.7 TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA E GRAUS ENDOSCÓPICOS DA ESOFAGITE EROSIVA

A tabela 7 demonstra a prevalência dos tipos de gastrite histológica no antro de acordo com os graus endoscópicos da esofagite erosiva, sendo a diferença entre essas prevalências estatisticamente significativa, com prevalência maior da ausência de gastrite naqueles com esofagite erosiva graus I e II, e da gastrite ativa naqueles com esofagite graus III e IV ($p=0,0219$). Não houve diferença estatisticamente significativa nas prevalências dos tipos de gastrite no corpo gástrico entre aqueles com graus diferentes de esofagite erosiva (apêndice 16).

TABELA 7 - DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO E OS GRAUS DE ESOFAGITE EROSIVA

<i>TIPO DE GASTRITE</i>	<i>ESOFAGITE EROSIVA GRAUS I E II n (%)</i>	<i>ESOFAGITE EROSIVA GRAUS III E IV n (%)</i>	TOTAL n (%)
Sem gastrite	24 (34)	2 (8)	26 (27,1)
Gastrite ativa	4 (6)	5 (20)	9 (9,4)
Gastrite crônica ativa	38 (53)	16 (64)	54 (56,2)
Gastrite crônica	5 (7)	2 (8)	7 (7,3)
TOTAL	71(100)	25 (100)	96 (100)

NOTA Teste do qui-quadrado, Pearson: $p=0,0219$

4.8 METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA E ESOFAGITE EROSIVA

Dos 250 indivíduos estudados, 43 (17%) apresentavam MI no antro e 19 (8%) no corpo gástrico. Não houve diferença estatística significativa na prevalência da MI entre aqueles com e sem esofagite erosiva (apêndice 17).

A tabela 8 demonstra a prevalência de MI no antro e no corpo gástrico, de acordo com os graus endoscópicos da esofagite erosiva. É possível observar maior prevalência de MI no antro nos indivíduos com esofagite erosiva graus III e IV do que naqueles com esofagite erosiva graus I e II ($p=0,0041$). Não houve diferença estatística significativa da prevalência da MI no corpo gástrico entre aqueles com esofagite erosiva de gravidade endoscópica diferente ($p=0,7519$).

TABELA 8 - DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM A PRESENÇA DA METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO E NO CORPO GÁSTRICO E OS GRAUS DE ESOFAGITE EROSIVA

METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA	ESOFAGITE EROSIVA GRAUS I E II n (%)	ESOFAGITE EROSIVA GRAUS III E IV n (%)	TOTAL N (%)
No antro ⁽¹⁾	6 (8,4)	8 (32)	14 (14,5)
No corpo ⁽²⁾	4 (5,4)	1 (4)	5 (5,2)
TOTAL	71 (100)	25 (100)	96 (100)

NOTA: (1) teste do qui-quadrado, Pearson: $p=0,0041$.

(2) teste do qui-quadrado, Pearson: $p=0,7519$.

4.9 SOROLOGIA ANTI- CagA E ESOFAGITE EROSIVA

Em 16 indivíduos incluídos na amostra não foi possível realizar a titulação do anticorpo anti-CagA. Extravio e problemas de transporte do soro coletado contribuíram para a não realização deste teste sorológico.

Para confirmar se os 234 indivíduos dos quais foi feita a titulação do anticorpo anti-CagA eram representativos da amostra de 250 indivíduos do estudo, foi realizada análise estatística da distribuição do gênero, da idade, da esofagite erosiva e da infecção pelo *H. pylori*. Comparadas, parâmetro a parâmetro, a amostra inicial e a amostra reduzida (de 234 indivíduos), verificou-se não haver diferença estatisticamente significativa entre elas (dados não demonstrados).

A apreciação dos resultados da identificação do anticorpo anti-CagA feita somente nos indivíduos com infecção pelo *H. pylori* demonstrou prevalência da sorologia anti-CagA positiva em 84% deles, em 78% no grupo com esofagite erosiva e em 88% no grupo sem esofagite (tabela 9). A tabela 10 demonstra a prevalência da

sorologia anti-CagA, de acordo com os graus endoscópicos da esofagite. No apêndice 18 encontra-se o resultado da titulação anti-CagA de toda a amostra reduzida (n=234).

TABELA 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO *HELICOBACTER PYLORI*, DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E A ESOFAGITE EROSIVA

SOROLOGIA ANTI-CagA	COM ESOFAGITE EROSIVA n (%)	SEM ESOFAGITE EROSIVA n (%)	TOTAL n (%)
Positiva	53 (78)	99 (88)	152 (84)
Negativa	15 (22)	14 (12)	29 (16)
TOTAL	68 (100)	113 (100)	181 (100)

NOTA: Teste de Fisher, $p=0,0971$, $OR=0,50$ ($IC_{95\%}=0,22-1,11$).

TABELA 10 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO *HELICOBACTER PYLORI* E COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E OS GRAUS DE ESOFAGITE EROSIVA

SOROLOGIA ANTI-CagA	COM ESOFAGITE EROSIVA GRAU I E II n (%)	COM ESOFAGITE EROSIVA GRAU III E IV n (%)	TOTAL n (%)
Positiva	39 (81)	14 (70)	53 (78)
Negativa	9 (19)	6 (30)	15 (22)
TOTAL	48 (100)	20 (100)	68 (100)

NOTA: Teste do qui-quadrado, Pearson: $p=0,3080$

4.10 GASTRITE HISTOLÓGICA E SOROLOGIA ANTI CagA

Na tabela 11, em que se compara a sorologia do anticorpo anti-CagA, naqueles com infecção pelo *H. pylori*, com o tipo de gastrite no antro, é possível observar maior prevalência da sorologia positiva naqueles com gastrite crônica ativa e com gastrite crônica no antro, já naqueles com gastrite ativa ocorreu uma menor prevalência da sorologia anti-CagA positiva ($p<0,0006$). Não foi significativa a diferença das prevalências da sorologia do anticorpo anti-CagA positiva e negativa de acordo com o tipo de inflamação no corpo gástrico (apêndice 19).

TABELA 11 - DISTRIBUIÇÃO DOS INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO *HELICOBACTER PYLORI*, DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO

SOROLOGIA ANTI-CagA	GASTRITE ATIVA n (%)	GASTRITE CRÔNICA ATIVA n (%)	GASTRITE CRÔNICA n (%)	SEM GASTRITE n (%)	TOTAL n (%)
Positiva	7 (47)	112 (87,5)	18 (90)	15 (83)	152 (84)
Negativa	8 (53)	16 (12,5)	2 (10)	3 (17)	29 (16)
TOTAL	15(100)	128(100)	20(100)	18(100)	181(100)

NOTA: Teste do qui-quadrado, Pearson: $p=0,0006$

4.11 METAPLASIA INTESTINAL GÁSTRICA E SOROLOGIA ANTI CagA

A prevalência de MI no antro foi significativamente maior naqueles com sorologia anti-CagA positiva do que naqueles com anti-CagA negativa ($p=0,0074$). Não houve diferença estatisticamente significativa da prevalência da MI no corpo gástrico entre aqueles com sorologia anti-CagA positiva ou negativa ($p=0,2774$). A tabela 12 sintetiza a prevalência da MI gástrica de acordo com a infecção pelo *H. pylori* e sorologia anti-CagA tanto no antro como no corpo gástrico.

TABELA 12 - METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO E NO CORPO GÁSTRICO DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E A INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*

INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> E SOROLOGIA ANTI-CagA	METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO n (%)	METAPLASIA INTESTINAL NO CORPO n (%)	TOTAL n (%)
<i>H. pylori</i> positiva anti-CagA positiva	29 (70,7)	8 (42)	152 (64,9)
<i>H. pylori</i> positiva anti-CagA negativa	1 (2,4)	1 (5,3)	29 (12,39)
<i>H. pylori</i> negativa anti-CagA positiva	10 (24,5)	9 (47,4)	35 (14,95)
<i>H. pylori</i> negativa anti-CagA negativa	1 (2,4)	1 (5,3)	18 (7,69)
TOTAL	41 (100)	19 (100)	234 (100)

5 DISCUSSÃO

A infecção pelo *H. pylori* é possivelmente uma das infecções bacterianas crônicas mais comuns no mundo, variando sua prevalência de acordo com condições ambientais e manifestações clínicas das populações pesquisadas. A DRGE, por sua vez, afecção com alta prevalência no Brasil (MORAES-FILHO et al., 2005), tem-se expandido no mundo todo nas últimas décadas (EL-SERAG, 1998). A associação entre estas duas afecções é controversa e merece ser estudada.

Esta pesquisa evidenciou elevada prevalência da infecção pelo *H. pylori* (78%) numa amostra composta de indivíduos usuários do sistema único de saúde brasileiro, portadores de dispepsia, o que está em conformidade com estudos epidemiológicos que apontam para a freqüência dessa infecção em países em desenvolvimento (PARSONNET, 1995; GUISET et al., 1997). A grande maioria dos indivíduos estudados tiveram sorologia anti-CagA positiva (84%). Este achado está de acordo com o observado em algumas cidades e regiões brasileiras (MARTINS et al., 2002, MORETZSOHN et al., 2003) , porém esta taxa é superior ao descrito em outras cidades (PEREIRA-LIMA et al., 2004) . Saliente-se que, os grupos com e sem esofagite erosiva apresentaram taxas semelhantes da infecção (77 e 78% respectivamente), não se verificando, portanto, aqui associaçã o direta entre a infecção pelo *H. pylori* – independentemente da sorologia anti-CagA – e a presença da DRGE .

A DRGE pode ter apresentação clínica bastante variável, o que dificulta seu diagnóstico nos indivíduos com manifestações atípicas ou incipientes (VAKIL et al., 2006). Também a intensidade dos sintomas típicos – pirose e regurgitação – não está necessariamente relacionada à gravidade e mesmo à presença da doença. Entretanto quando erosões características são identificadas no exame endoscópico do esôfago o diagnóstico da DRGE é irrefutável.

Neste estudo, 38% da amostra era portadora de esofagite erosiva. Essa prevalência, embora alta em relação à encontrada na população geral brasileira, foi proporcional àquela apresentada por populações de indivíduos portadores de sintomas dispépticos (QUEIROZ et al., 2002; PEREIRA-LIMA et al., 2004). Além disso, aqui a esofagite erosiva, na maioria dos casos (73,4%), recebeu classificação endoscópica de menor gravidade.

Apesar de a distribuição da bactéria poder ser focal e segmentar na superfície gástrica, sua detecção histológica é considerada de maior especificidade e sensibilidade (95 e 90%) que o teste da urease (90 e 80%) (PAJARES-GARCIA,1998). A sensibilidade do método histopatológico está diretamente relacionada à experiência do observador e ao número de fragmentos da mucosa gástrica obtidos durante a endoscopia digestiva. Para minimizar a influência desse último fator, cinco fragmentos gástricos foram obtidos durante a endoscopia, em vários locais predeterminados, somente para o estudo histopatológico. A menor taxa de infecção diagnosticada pelo teste da urease está relacionada a falso-negativos em indivíduos com baixa densidade da bactéria (ZAITOUN et al, 1993). Neste estudo, também a taxa de infecção diagnosticada pelo teste da urease foi menor que aquela diagnosticada pela análise histopatológica, e os falsos negativos do teste da urease foram associados a menor densidade bacteriana.

Ainda a respeito da distribuição da infecção pelo *H. pylori* na mucosa gástrica, em diversas populações estudadas a bactéria foi encontrada em proporções semelhantes na mucosa do corpo e do antro (GENTA e GRAHAM, 1994). Também neste trabalho, na maioria dos casos, ela foi encontrada tanto no antro como no corpo gástrico, embora com maior densidade no primeiro local. A infecção isolada no antro foi pouco freqüente (16,5%) e menos ainda (3,1%) no corpo gástrico. Comparando a densidade bacteriana de cada indivíduo, verificou-se haver uma relação direta entre a encontrada no antro e a encontrada no corpo gástrico, mas neste em proporção menor, sugerindo uma evolução da infecção do antro para o corpo gástrico.

A alteração histológica mais evidente na mucosa gástrica, induzida pela presença do *H. pylori*, é a inflamação, ou seja, o aumento de células inflamatórias, cuja atividade e intensidade dependem da capacidade de resposta imunológica do hospedeiro e da virulência bacteriana que induziu tal resposta (ISRAEL e PEEK JR,2001). Como era de esperar, também na amostra estudada foi observada maior prevalência de células inflamatórias invadindo a mucosa em associação com a infecção, alteração essa mais freqüente no antro que no corpo gástrico. Ausência de infiltrado inflamatório na mucosa gástrica na presença de infecção, embora incomum, pode corresponder a uma fase muito inicial da infecção ou a uma eventual resposta imunológica atípica do hospedeiro. Na presente pesquisa somente 9% dos infectados não apresentavam inflamação no antro, enquanto no corpo gástrico 39%

não a apresentavam mesmo com a presença da bactéria no local. O que se pôde observar foi que, na grande maioria dos casos sem inflamação no corpo gástrico, a densidade bacteriana era escassa ou em quantidade moderada. De qualquer forma, na amostra estudada, a presença da bactéria no corpo gástrico ou não induziu resposta inflamatória ou provocou resposta menos intensa do que a verificada no antro, semelhante ao descrito por outros autores (WYATT, 1995; DANTAS-CORRÊA et al., 1998).

Como já descrito, a inflamação gástrica crônica ativa, na maioria das vezes assintomática, é o tipo mais frequentemente associado à infecção pelo *H. pylori* (SIPPONEN e HYVARINEN, 1993). Esse processo inflamatório, principalmente se multifocal, pode levar a atrofia e a MI envolvendo o antro e/ou o corpo, áreas importantes na produção ácida (GUARNER et al., 2001). Na população objeto desta pesquisa a gastrite crônica ativa também estava significativamente associada com a infecção pelo *H. pylori*; tanto no antro gástrico (95%) quanto no corpo gástrico (92%). Por outro lado, não houve associação entre os tipos de gastrite e a esofagite erosiva.

A interação de cepas mais virulentas da bactéria com alguns genótipos do hospedeiro, principalmente aqueles relacionados a polimorfismos de isotipos de citocinas e receptores de citocinas, parece causar inflamação gástrica mais intensa, pois pode levar à grande produção de citocinas como a IL-1 β (GARCIA-GONZALEZ et al., 2001). Em países orientais, nos quais graus intensos de inflamação gástrica proveniente de infecção pelo *H. pylori* chegam a causar hipocloridria, a reversão desse quadro após a erradicação da bactéria tem sido associada à DRGE (HAMADA et al., 2000, KOIKE et al., 2001; WU et al., 2004). Mas em outros locais do mundo a ausência ou a erradicação da bactéria não parecem estar associadas à piora da DRGE (PETERS et al., 1999; TEFERA et al., 2002; KUIPERS et al., 2004). Provavelmente fatores genéticos influenciam resposta inflamatória e fisiológica diferente.

Na presente amostra não foi estudada a participação de polimorfismos nos genes de IL-1 β e do IL-1RA do hospedeiro, os quais, como já dito, modulam os níveis de ativação inflamatória. A intensidade inflamatória e sua repercussão na mucosa gástrica, medidas pela análise histopatológica, podem identificar indiretamente respostas imunológicas diferentes (ANDO et al. 2000). De qualquer maneira, neste estudo em relação à esofagite erosiva não foi possível observar

respostas inflamatórias distintas associadas a diferentes desfechos clínicos, exceto quando se avaliou a gravidade da esofagite erosiva.

O padrão da resposta imunológica do hospedeiro à infecção pelo *H. pylori* é variável de acordo com a população estudada. Em países em desenvolvimento como o Brasil, pode ser semelhante àquele encontrado na África (FOX et al., 2000), onde há predomínio de resposta imune Th2 à infecção pelo *H. pylori*. Este tipo de resposta imunológica se caracteriza por inflamação gástrica menos intensa, com pouca progressão para atrofia, e persistência de grande quantidade bacteriana na superfície da mucosa. Neste estudo embora a maioria da amostra apresentasse inflamação associada à infecção, houve predomínio de graus mínimo e moderado de infiltrado inflamatório na mucosa e raramente associado a MI gástrica.

Além da inflamação gástrica, outra alteração histológica relacionada à agressão induzida pelo *H. pylori* à mucosa gástrica foi aqui considerada: a MI gástrica, substituição do epitélio glandular e/ou foveolar por epitélio intestinal. Estima-se que aproximadamente 50% dos indivíduos infectados pela bactéria irão desenvolver algum grau de atrofia gástrica ao longo da vida (LAUWERS, 2003). Tanto a atrofia quanto a MI gástrica estão em geral relacionadas a graus mais acentuados e prolongados de dano à mucosa gástrica e ambas ocorrem com mais freqüência no antro (75%) que no corpo gástrico (GUARNER et al., 2001).

Neste trabalho a MI - considerada um marcador de atrofia gástrica – também foi encontrada no antro gástrico em maior freqüência que no corpo gástrico (69% daqueles em que foi diagnosticada) e teve associação significativa com a infecção pelo *H. pylori* com sorologia anti-*CagA* positiva, semelhante ao descrito em outros trabalhos (SOZZI et al., 1998, GUARNER et al., 2001). Na literatura científica encontram-se exemplos como o de Petersson et al. (2002), que obtiveram prevalência de 23% de MI gástrica numa amostra da população sueca, enquanto Álvarez et al.(2006), em estudo que avaliou 160 brasileiros com dispepsia, encontraram prevalência de 13,7% sete aos resultados neste trabalho. A coleta padronizada de cinco fragmentos de mucosa pode, eventualmente, conforme já descrito, subestimar a prevalência da MI em até 25% (LAUWERS, 2003).

Em relação à DRGE, não houve associação entre a presença de MI gástrica com maior ou menor prevalência da esofagite erosiva. Porém no grupo com esofagite erosiva mais grave encontrou-se maior prevalência de MI no antro, na comparação com o grupo portador de esofagite de graus menores da classificação

endoscópica. Esse resultado reforça a idéia de que a inflamação mais acentuada no antro associa-se DRGE de maior gravidade.

O fato de a MI no antro ser prevalente nos indivíduos sem infecção pelo *H. pylori* mas com anticorpos anti-CagA positivos também chamou atenção neste trabalho. Esse achado pode estar associado tanto a uma infecção anterior pelo *H. pylori*, em que o anticorpo persistiu detectável após o desaparecimento da bactéria na mucosa; como a uma detecção de anticorpos por reação cruzada (FUSCONI et al., 1999); como, ainda, ao fato de que na presença da MI é mais difícil a detecção da bactéria, pois esta tende a migrar para áreas sem essa alteração histológica (STEER, 1984).

Embora no grupo com esofagite erosiva a prevalência da sorologia anti-CagA positiva tenha sido menor (74%) que no grupo sem esofagite (83%) e menor ainda nos indivíduos com esofagite mais grave (67%), os valores encontrados não tiveram significância estatística.

É interessante observar que, na amostra estudada, a positividade da sorologia anti-CagA sofreu influência do tipo de inflamação gástrica, ou melhor, da fase da resposta inflamatória. Por exemplo, nos casos de inflamação caracterizada apenas como ativa, isto é, na fase inicial da resposta imunológica do hospedeiro, o anticorpo anti-CagA estava presente em apenas 47% dos indivíduos. Já naqueles com inflamação crônica ativa e crônica as taxas de prevalência foram muito superiores – 87,5% e 90% respectivamente. Portanto nos indivíduos em que a resposta inflamatória teve maior participação dos linfócitos ocorreu maior resposta humoral. BHAT et al. (2005) também demonstraram que a resposta sorológica com anticorpos anti-CagA tem correlação com a intensidade da resposta inflamatória gástrica. Os indivíduos com anticorpos anti-CagA tiveram graus mais intensos de gastrite, e embora os autores não tenham avaliado a influência do tipo de inflamação gástrica com a positividade dessa sorologia, encontraram índices menores de gastrite ativa que de gastrite crônica ativa naqueles com sorologia anti-CagA positiva.

Esta variação da prevalência desse anticorpo pode ter interferido na análise dos dados. Entretanto, considerados isoladamente os dados da inflamação crônica ativa e da inflamação crônica, não se encontrou diferença na prevalência da esofagite erosiva nos pacientes com *H. pylori* e sorologia anti-CagA positiva.

O achado do anticorpo anti-CagA positivo é considerado marcador da presença da ilha de patogenicidade Cag no genoma da bactéria, importante fator de virulência bacteriano (ROHDE et al.,2003). Por sua vez, os produtos dos genes da ilha de patogenicidade estão associados a aumento de IL-8 na mucosa gástrica, importante ativador da resposta inflamatória, induzindo a um maior infiltrado de células inflamatórias nessa mucosa (CRABTREE et al., 1995). Acredita-se que em situações de maior intensidade da gastrite, principalmente envolvendo o corpo gástrico com comprometimento das células oxínticas, haveria menor produção ácida com dano menor ao esôfago se ocorresse refluxo gastroesofágico (QUEIROZ et al. 2002). Essa associação – inflamação intensa no corpo gástrico e menor prevalência de DRGE –, diferentemente de outros estudos (EL-SERAG,1999), não foi observada aqui, provavelmente porque raramente foi encontrado este tipo de inflamação nesta amostra. Graus intensos de infiltração linfoplasmocitária no corpo gástrico foram identificados em somente 3,6% dos indivíduos estudados.

Além disso, é possível que, enquanto a resposta inflamatória for determinada somente por neutrófilos e localizada no antro, haja um estímulo à produção ácida favorecendo o agravamento da DRGE. Com a participação de linfócitos ou a progressão da inflamação para o corpo gástrico ocorreria o contrário. Neste trabalho o tipo de inflamação gástrica foi significativamente diferente entre os grupos com graus endoscópicos diversos de esofagite erosiva: a inflamação gástrica ativa no antro foi mais freqüente nos indivíduos com esofagite de maior gravidade, enquanto a ausência de inflamação gástrica no antro foi mais freqüente naqueles com esofagite de menor gravidade. Porém, comparando os grupos com e sem esofagite erosiva, sem considerar a gravidade da esofagite, não se encontrou associação entre maior prevalência de esofagite erosiva e inflamação gástrica ativa no antro.

Fatores outros que não a presença do *H. pylori* e inflamação gástrica têm sido associadas à DRGE (RICHTER,1999). As alterações mecânicas ou funcionais associadas à hérnia de hiato por deslizamento, por exemplo, podem contribuir para a DRGE (MITTAL et al, 1987). Também neste estudo a hérnia de hiato foi significativamente mais freqüente no grupo de indivíduos com esofagite erosiva que naquele sem esta alteração.

Embora se diga que a obesidade é fator predisponente para a DRGE, relatos de vários autores são contraditórios a esse respeito (LAGERGREN et al.,1999;

MEINING e CLASSEN, 2000). Neste estudo, o fator obesidade não teve importância significativa para a DRGE erosiva, visto que a prevalência de indivíduos com sobrepeso não foi diferente entre aqueles com e sem esse problema.

A duodenite erosiva em geral está associada à hipersecreção ácida gástrica e a retardo no esvaziamento gástrico, ambos associados à piora do refluxo gastroesofágico (TEFERA et al., 1999). Estes fatos poderiam justificar a maior prevalência da duodenite encontrada no grupo de indivíduos com esofagite erosiva.

Este estudo da DRGE e sua associação com a infecção pelo *H. pylori*, além de mostrar a complexidade dessa relação, forneceu informações adicionais sobre a diversidade da resposta inflamatória induzida pela bactéria e sua provável influência na fisiologia gástrica.

Entretanto fatores individuais, genéticos e ambientais a que está sujeita uma população devem ser avaliados em futuros estudos, para que se possa ter da DRGE e da infecção pelo *H. pylori* um quadro mais completo.

6 CONCLUSÕES

Este estudo permite concluir que em indivíduos encaminhados ao Serviço de Endoscopia Digestiva do HC para realização de endoscopia digestiva alta por queixas de dispepsia:

1. A presença ou a gravidade da esofagite erosiva não estão associadas à infecção gástrica pelo *H. pylori* com sorologia anti CagA positiva ou negativa .
2. Não há associação entre o tipo e o local da inflamação gástrica e a prevalência da esofagite erosiva.
3. A prevalência da gastrite ativa e da MI no antro gástrico é maior nos indivíduos com esofagite erosiva de maior gravidade que naqueles com esofagite erosiva de menor gravidade.

REFERÊNCIAS

- ACKERMARK, P. et al. Colonization with *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in intestinal metaplasia of the esophagus and the esophagogastric junction. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 98, n. 8, p. 1719-1724, Aug. 2003.
- AKHIANI, A.A. et al. *Helicobacter pylori*-specific antibodies impair the development of gastritis, facilitate bacterial colonization, and counteract resistance against infection. **J Immunol**, Baltimore, v. 172, n. 8, p. 5024-5033, Apr. 15, 2004.
- ÁLVARES, M.M.D. et al. Características da gastrite crônica associada a *Helicobacter pylori*: aspectos topográficos, doenças associadas e correlação com o *status cagA*. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v. 42, n.1, fev. 2006.
- ANDO, T. et al. Anti-CagA Immunoglobulin G responses correlate with interleukin-8 induction in human gastric mucosal biopsy culture. **Clin Diag Lab Immunol**, Washington, v.7, n.5, p.803-809, 2000.
- ARENTS, N.L. et al. The importance of *vacA*, *cagA*, and *iceA* genotypes of *Helicobacter pylori* infection in peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 96, n. 9, p. 2603-2608, Sept. 2001.
- ATHERTON, J.C. et al. Mosaicism in vacuolating cytotoxin alleles of *Helicobacter pylori*. Association of specific *vacA* types with cytotoxin production and peptic ulceration. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 270, n. 30, p. 17771-17777, July 28, 1995.
- ATHERTON, J.C. et al. Clinical and pathological importance of heterogeneity in *vacA*, the vacuolating cytotoxin gene of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 112, n. 1, p. 92-99, Jan. 1997.
- BACKERT, S. et al. Phosphorylation of tyrosine 972 of the *Helicobacter pylori* CagA protein is essential for induction of a scattering phenotype in gastric epithelial cells. **Mol Microbiol**, Oxford, v. 42, n. 3, p. 631-644, Nov. 2001.
- BARAK, N. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in obesity: pathophysiological and therapeutic considerations. **Obes Rev**, Oxford, v.3, p.3-15, 2002.
- BEALES, I. et al. Effect of *Helicobacter pylori* products and recombinant cytokines on gastrin release from cultured canine G cells. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 2, p. 465-471, Aug. 1997.
- BEALES, I.L. Effect of cytokines on acid secretion and gastrin secretion in *Helicobacter pylori* infection and aspirin-induced gastritis. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 33, n. 11, p. 1230-1232, Nov. 1998.
- BEALES, I.L. Effects of pro-inflammatory cytokines on acid secretion. **Dig Dis Sci**, New York, v. 45, n. 2, p. 289-290, Feb. 2000.
- BEZERRA, J.M. et al. Infecção gástrica por *Helicobacter pylori* em pacientes sintomáticos da ilha de São Luís, MA: correlação endoscópica, anatomopatológica e

microbiológica. **Rev Soc Bras Med Trop**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 3, p. 245-250, 1996.

BHAT, N. et al. Local and systemic immune and inflammatory responses to *Helicobacter pylori* strains. **Clin Diag Lab Immunol**, Washington, v.12, n. 12, 2005.

BLASER, M.J.; BERG, D.E. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. **J Clin Invest**, New Haven, v. 107, n. 7, p. 767-773, Apr. 2001.

BLASER, M.J.; CRABTREE, J.E. CagA and the outcome of *Helicobacter pylori* infection. **Am J Clin Pathol**, Philadelphia, v. 106, n. 5, p. 565-567, Nov. 1996.

BLOT, W.J. et al. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. **JAMA**, Chicago, v. 265, n. 10, p. 1287-1289, Mar. 1991.

BODGER, K. et al. Interleukin 10 in *Helicobacter pylori* associated gastritis: immunohistochemical localisation and in vitro effects on cytokine secretion. **J Clin Pathol**, London, v. 54, n. 4, p. 285-292, Apr. 2001.

BOURZAC, K.M.; GUILLEMIN, K. *Helicobacter pylori*-host cell interactions mediated by type IV secretion. **Cell Microbiol**, Oxford, v. 7, n. 7, p. 911-919, July 2005.

BOYD, E.J. The prevalence of esophagitis in patients with duodenal ulcer or ulcer-like dyspepsia. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 91, n. 8, p. 1539-1543, Aug.1996.

BRISSELT, M. et al. *Helicobacter pylori* induce neutrophil transendothelial migration: role of the bacterial HP-NAP. **FEMS Microbiol Lett**, Amsterdam, v. 249, n. 1, p. 95-103, Aug. 1, 2005.

CADIOT, G. Reflux gastro-oesophagien (1). Necessite d'une approche therapeutique pragmatique. **Presse Med**, Paris, v. 26, n. 25, p. 1207-1208, Sept. 6, 1997.

CASSELLI, C.E. et al. Patterns of physical modes of contact between *Campylobacter pylori* and gastric epithelium : implication about the bacterial pathogenicity. **Am J Gastroenterol**, Baltimore,v.84, p.511-513, 1989.

CHEN, Y. et al. Analysis on the mechanism of *Helicobacter pylori*-induced apoptosis in gastric cancer cell line BGC-823. **Int J Mol Med**, Athens, v. 16, n. 4, p. 741-745, Oct. 2005.

CHURIN, Y. et al. Pathogenicity island-dependent activation of Rho GTPases Rac1 and Cdc42 in *Helicobacter pylori* infection. **Mol Microbiol**, Oxford, v. 40, n. 4, p. 815-823, May 2001.

COELHO, L.G.V.; DAS, S.S; KARIM, Q.N. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a Brazilian study. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v. 24, n. 1, p. 5-9, 1987.

COVER, T.L.; DOOLEY, C.P.; BLASER, M.J. Characterization of and human serologic response to proteins in *Helicobacter pylori* broth culture supernatants with

vacuolizing cytotoxin activity. **Infect Immun**, Bethesda, v. 58, n. 3, p. 603-610, Mar. 1990.

COVER, T.L. et al. Divergence of genetic sequences for the vacuolating cytotoxin among *Helicobacter pylori* strains. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 269, n. 14, p. 10566-10573, Apr. 8, 1994.

COVER, T.L. The vacuolating cytotoxin of *Helicobacter pylori*. **Mol Microbiol**, Oxford, v. 20, n. 2, p. 241-246, Apr. 1996.

CRABTREE, J.E. et al. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. **Lancet**, Boston, v. 338, n. 8763, p. 332-335, Aug. 10, 1991.

CRABTREE, J.E. et al. CagA/cytotoxic strains of *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric epithelial cells. **J Clin Pathol**, London, v. 47, p. 945-950, 1994.

CRABTREE, J.E. et al. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. **J Clin Pathol**, London, v. 48, n. 1, p. 41-45, Jan. 1995.

CREMONINI, F. et al. Meta-analysis: the relationship between *Helicobacter pylori* infection and gastro-oesophageal reflux disease. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 18, n. 3, p. 279-289, Aug. 1, 2003.

DANTAS-CORRÊA, E.B. et al. Gastric mucosa histopathological alterations related to *Helicobacter pylori* infection. **GED**, São Paulo, v.17, n.2, p.43-52, 1998.

DE KOSTER, E. et al. *H. pylori*, gastric histology and gastro-esophageal reflux disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 108, 1995. Suppl. p. A81 (Abstract).

DEKIGAI, H.; MURAKAMI, M.; KITA, T. Mechanism of *Helicobacter pylori*-associated gastric mucosal injury. **Dig Dis Sci**, New York, v. 40, n. 6, p. 1332-1339, June 1995.

DIXON, M.F. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. **Am J Surg Pathol**, New York, v. 20, n. 10, p. 1161-1181, Oct. 1996.

DUTRA SOUTO, F.J. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection in a Rural Area of the State of Mato Grosso, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, Rio de Janeiro, v. 93, n. 2, 1998.

EL-OMAR, E.M. et al. *Helicobacter pylori* infection and chronic gastric acid hyposecretion. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 1, p. 15-24, July 1997.

EL-OMAR, E.M. et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. **Nature**, London, v. 404, n. 6776, p. 398-402, Mar. 23, 2000.

EL-OMAR, E.M. The importance of interleukin 1beta in *Helicobacter pylori* associated disease. **GUT**, London, v. 48, n. 6, p. 743-747, June 2001.

EL-OMAR, E.M. et al. The role of interleukin-1 polymorphisms in the pathogenesis of gastric cancer. **Nature**, London, v. 412, n. 6842, p. 99, July 5, 2001.

EL-OMAR, E.M. et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 124, n. 5, p. 1193-1201, May 2003.

EL-SERAG, H.B.; SONNENBERG, A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. **Gut**, London, v. 43, n. 3, p. 327-333, Sept. 1998.

EL-SERAG H.B. et al. Corpus gastritis is protective against reflux esophagitis. **GUT**, London, v. 45,n.2, p. 181-185, 1999.

EVANS JR. et al. Characterization of a *Helicobacter pylori* neutrophil-activating protein. **Infect Immun**, Bethesda, v. 63, n. 6, p. 2213-2220, June 1995.

FALLONE, C.A. et al. There is no difference in the disease severity of gastro-oesophageal reflux disease between patients infected and not infected with *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 20, n. 7, p. 761-768, Oct. 1, 2004.

FELDMAN, M.; CRYER, B.; LEE, E. Effects of *Helicobacter pylori* gastritis on gastric secretion in healthy human beings. **Am J Physiol**, v. 274 (6 Pt 1), p. G1011-1017, June 1998.

FOX, J.G. et al. Concurrent enteric helminth infection modulates inflammation and gastric immune responses and reduces *Helicobacter*-induced gastric atrophy. **Nat Med**, New York, v. 6, n. 5, p. 536-542, May 2000.

FUSCONI, M. et al. Anti-CagA reactivity in *Helicobacter pylori*-negative subjects: a comparison of three different methods. **Dig Dis Sci**, New York, v. 44, n. 8, p. 1691-1695, Aug. 1999.

GALMICHE, A. et al. The N-terminal 34 kDa fragment of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin targets mitochondria and induces cytochrome c release. **Embo J**, Eynsham, v. 19, n. 23, p. 6361-6370, Dec. 1, 2000.

GARCIA-GONZALEZ, M.A. et al. The polymorphic IL-1B and IL-1RN genes in the aetiopathogenesis of peptic ulcer. **Clin Exp Immunol**, Oxford, v. 125, n. 3, p. 368-375, Sept. 2001.

GEBERT, B.; FISCHER, W.; HAAS, R. The *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin: from cellular vacuolation to immunosuppressive activities. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, Berlin, v. 152, p. 205-220, 2004.

GENTA, R.M.; LEW, G.M.; GRAHAM, D.Y. Changes in the gastric mucosa following eradication of *Helicobacter pylori*. **Mod Pathol**, Baltimore, v. 6, n. 3, p. 281-289, May 1993.

GENTA, R.M.; GRAHAM, D.Y. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribuição. **Gastrointest Endosc**, Denver, v. 40, p. 342-345, 1994.

GERHARD, M. et al. Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 96, n. 22, p. 12778-12783, Oct. 26, 1999.

GLOCKER, E. et al. Proteins encoded by the *cag* pathogenicity island of *Helicobacter pylori* are required for NF-kappaB activation. **Infect Immun**, Bethesda, v. 66, n. 5, p. 2346-2348, May 1998.

GRAHAM, D.Y.; YAMAOKA, Y. *H. pylori* and *cagA*: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. **Helicobacter**, Cambridge, v. 3, n. 3, p. 145-151, Sept. 1998.

GUARNER, J. et al. Gastric atrophy and extent of intestinal metaplasia in a cohort of *Helicobacter pylori*-infected patients. **Hum Pathol**, Philadelphia, v. 32, n. 1, p. 31-35, Jan. 2001.

GUISSET, M. et al. [*Helicobacter pylori* infection in developing countries]. **Med Trop (Mars)**, Marseille, v. 57, n. 1, p. 77-82, 1997.

GULITER, S.; KANDILCI, U. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastroesophageal reflux disease. **J Clin Gastroenterol**, New York, v. 38, n. 9, p. 750-755, Oct. 2004.

HAMADA, H. et al. High incidence of reflux oesophagitis after eradication therapy for *Helicobacter pylori*: impacts of hiatal hernia and corpus gastritis. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 14, n. 6, p. 729-735, June 2000.

HAMPEL, H.; ABRAHAM, N.S.; EL-SERAG, H.B. Meta-analysis: Obesity and the risk for gastroesophageal reflux disease and its complications. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 143, n. 3, p. 199-211, 2005.

HARUMA, K. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* increases gastric acidity in patients with atrophic gastritis of the corpus-evaluation of 24-h pH monitoring. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 13, n. 2, p. 155-162, Feb. 1999.

HAZELL, S.L.; MENDZ, G.L. How *Helicobacter pylori* works: an overview of the metabolism of *Helicobacter pylori*. **Helicobacter**, Cambridge, v. 2, n. 1, p. 1-12, Mar. 1997.

ILVER, D. et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. **Science**, Washington, v. 279, n. 5349, p. 373-377, Jan. 16, 1998.

ISOMOTO, H. et al. Implication of NF-kappaB in *Helicobacter pylori*-associated gastritis. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 95, n. 10, p. 2768-2776, Oct. 2000.

ISRAEL, D.A. et al. *Helicobacter pylori* strain-specific differences in genetic content, identified by microarray, influence host inflammatory responses. **J Clin Invest**, New Haven, v. 107, n. 5, p. 611-620, Mar. 2001.

ISRAEL, D.A.; PEEK JR, R.M. Pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 15, n. 9, p. 1271-1290, Sept. 2001.

ISRAEL, D.A.; PEEK JR, R.M. The role of persistence in *Helicobacter pylori* pathogenesis. **Curr Opin Gastroenterol**, London, v. 22, n. 1, p. 3-7, Jan. 2006.

ITO, L.S. et al. Lifestyle factors associated with atrophic gastritis among *Helicobacter pylori*-seropositive Japanese-Brazilians in Sao Paulo. **Int J Clin Oncol**,Tokio, v. 8, n. 6, p. 362-368, Dec. 2003.

ITO, M. et al. Reduction in the incidence of *Helicobacter pylori*-associated carcinoma in Japanese young adults. **Oncol Rep**, Athens, v. 8, n. 3, p. 633-636, May/June 2001.

JACOBSON, B.C. et al. Body-Mass Index and Symptoms of Gastroesophageal Reflux in Women. **NEJM**, v.354, n. 22, p.2340-2348, 2006.

KATO, I. et al. Environmental factors in *Helicobacter pylori*-related gastric precancerous lesions in Venezuela. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, Philadelphia, v. 13, n. 3, p. 468-476, Mar. 2004.

KAWANO, S. et al. Chronic effect of intragastric ammonia on gastric mucosal structures in rats. **Dig Dis Sci**, New York, v. 36, n. 1, p. 33-38, Jan. 1991.

KEATES, S. et al. *Helicobacter pylori* infection activates NF-kappa B in gastric epithelial cells. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 113, n. 4, p. 1099-1109, Oct. 1997.

KEATES, S. et al. Differential activation of mitogen-activated protein kinases in AGS gastric epithelial cells by cag+ and cag- *Helicobacter pylori*. **J Immunol**, Baltimore, v. 163, n. 10, p. 5552-5559, Nov. 15, 1999.

KILTZ, U. et al. The lack of influence of CagA positive *Helicobacter pylori* strains on gastro-oesophageal reflux disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v. 14, n. 9, p. 979-984, Sept. 2002.

KOIKE, T. et al. *Helicobacter pylori* infection inhibits reflux esophagitis by inducing atrophic gastritis. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 94, n. 12, p. 3468-3472, Dec. 1999.

KOIKE, T. et al. *Helicobacter pylori* infection prevents erosive reflux oesophagitis by decreasing gastric acid secretion. **GUT**, London, v. 49, n. 3, p. 330-334, Sept. 2001(a).

KOIKE, T. et al. Increased gastric acid secretion after *Helicobacter pylori* eradication may be a factor for developing reflux oesophagitis. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 15, n. 6, p. 813-820, June 2001(b).

KUDO, M. et al. CagA in Barrett's oesophagus in Colombia, a country with a high prevalence of gastric cancer. **J Clin Pathol**, London, v. 58, n. 3, p. 259-262, Mar. 2005.

KUIPERS, E.J. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. **GUT**, London, v. 53, n. 1, p. 12-20, Jan. 2004.

LABENZ, J. et al. Curing *Helicobacter pylori* infection in patients with duodenal ulcer may provoke reflux esophagitis. **Gastroenterology**, Philadelphia. v. 112, n. 5, p. 1442-1447, May 1997.

LAGERGREN, J.; BERGSTROM, R.; NYREN, O. No relation between body mass and gastro-oesophageal reflux. **Am J Med**, New York, v. 106, p. 642-649, 1999.

LAINE, L.; SUGG, J. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on development of erosive esophagitis and gastroesophageal reflux disease symptoms: a post hoc analysis of eight double blind prospective studies. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 97, n. 12, p. 2992-2997, Dec. 2002.

LAUWERS, G.Y. Defining the pathologic diagnosis of metaplasia, atrophy, dysplasia, and gastric adenocarcinoma. **J Clin Gastroenterol**, New York, v. 36, n. 5, p. S37-43, May/June 2003. Suppl. (discussion S61-62).

LEE, S.A. et al. Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer. **J Epidemiol**, Tokio, v. 13, n. 3, p. 162-168, May 2003.

LEITE, K.R. et al. *Helicobacter pylori* and *cagA* gene detected by polymerase chain reaction in gastric biopsies: correlation with histological findings, proliferation and apoptosis. Sao Paulo, **Med J**, v. 123, n. 3, p. 113-118, May 2, 2005.

LEUNK, R.D. Production of a cytotoxin by *Helicobacter pylori*. **Rev Infect Dis**, Chicago, p. S686-689, July/Aug.13, 1991. Suppl. 8.

LUNDGREN, A. et al. *Helicobacter pylori*-specific CD4⁺ CD25^{high} regulatory T cells suppress memory T-cell responses to *H. pylori* in infected individuals. **Infect Immun**, Bethesda, v. 71, n. 4, p. 1755-1762, Apr. 2003.

MACHADO, J.C. et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 125, n. 2, p. 364-371, Aug. 2003.

MACHIDA-MONTANI, A. et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and environmental factors in non-cardia gastric cancer in Japan. **Gastric Cancer**, v. 7, n. 1, p. 46-53, 2004.

MADDOX, A. et al. Gastric and oesophageal emptying in obesity. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v.24,p.593-598,1989.

MAGALHÃES, A.F.N. et al. Gastrite crônica associada ao *Helicobacter pylori* em pacientes com dispepsia não-ulcerosa e com úlcera duodenal. **Rev Paul Med**, São Paulo, v. 109, n. 5, p. 197-203, 1991.

MAHDAVI, J. et al. *Helicobacter pylori* SabA adhesin in persistent infection and chronic inflammation. **Science**, Washington, v. 297, n. 5581, p. 573-578, July 26, 2002.

MAI, U.E. et al. Surface proteins from *Helicobacter pylori* exhibit chemotactic activity for human leukocytes and are present in gastric mucosa. **J Exp Med**, New York, v. 175, n. 2, p. 517-525, Feb. 1, 1992.

MALUF FILHO, F. et al. O exame endoscópico do esôfago. In: SAKAI, P.; ISHIOKA, S.; MALUF FILHO, F. **Tratado de endoscopia digestiva diagnóstica e terapêutica**. São Paulo: Atheneu, 1999. v. 1, p. 7

MARSHALL, B.J. et al. Attempt to fulfill Koch's postulates for *pyloric Campylobacter*. **Med J Aust**, Sydney, v. 142, p. 436-439, 1985.

MARSHALL, B.J. et al. Urea protects *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* from the bactericidal effect of acid. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 99, n. 3, p. 697-702, Sept. 1990.

MARTINS, L.C. et al. Soroprevalência de anticorpos contra o antígeno cag A do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera gástrica na região Norte do Brasil. **Rev Soc Bras Méd Trop**, Rio de Janeiro, v. 35, n. 4, p. 307-310, 2002.

MEINING, A.; CLASSEN, M. The role of diet and lifestyle measures in the pathogenesis and treatment of gastro-esophageal reflux disease. **Am J Gastroenterol**, New York, v. 95, p. 2692-2697, 2000.

MELLO, E.S.; MELO, C.R. Prevalência dos diferentes tipos de gastrites em pacientes com queixas digestivas altas. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v. 29, 43-50, 1991.

MITTAL, R.K. et al. Identification and mechanism of delayed esophageal acid clearance in subjects with hiatal hernia.. **Gastroenterology**, Philadelphia, v.92, n.2, p. 130-5, 1987.

MITTAL, R.K. et al. Transient lower esophageal sphincter relaxation. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 109, n. 2, p. 601-610, Aug.1995.

MODLIN, I.M. et al. Edkins and a century of acid suppression. **Digestion**, Basel, v. 72, n. 2-3, p. 129-145, 2005.

MORAES-FILHO, J. et al. Brazilian consensus on gastroesophageal reflux disease: proposals for assessment, classification, and management. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 97, n. 2, p. 241-248, Feb. 2002.

MORAES-FILHO, J.P.P. et al. Prevalence of heartburn and gastroesophageal reflux disease in the urban Brazilian population. **Arq Gastroenterol**, São Paulo, v. 42, p. 122-127, 2005.

MORETZSOHN, L.D. et al. The presence of serum anti-Cag A antibodies of *Helicobacter pylori* may not represent a protective factor in the severe esophageal forms of GERD. **GED**, São Paulo, v. 22, n. 5, p. 175-180, 2003.

NGUYEN, N.Q.; HOLLOWAY, R.H. Gastroesophageal reflux disease. **Curr Opin Gastroenterol**, London, v. 19, n. 4, p. 373-378, July 2003.

NOMURA, A.M. et al. *Helicobacter pylori* CagA seropositivity and gastric carcinoma risk in a Japanese American population. **J Infect Dis**, Chicago, v. 186, n. 8, p. 1138-1144, Oct. 15, 2002.

O'BRIEN, T.J.JR. Lower esophageal sphincter pressure (LESP) and esophageal function in obese humans. **J Clin Gastroenterol**, New York, v. 2, p. 145-148, 1980.

O'CONNOR, H.J.; CUNNANE, K. *Helicobacter pylori* and gastro-oesophageal reflux disease: a prospective study. **Ir J Med Sci**, Dublin, v. 163, n. 8, p. 369-373, Aug. 1994.

ODENBREIT, S. Adherence properties of *Helicobacter pylori*: impact on pathogenesis and adaptation to the host. **Int J Med Microbiol**, Jena, v. 295, n. 5, p. 317-324, Sept. 2005.

OGURA, K. et al. Virulence factors of *Helicobacter pylori* responsible for gastric diseases in Mongolian gerbil. **J Exp Med**, New York, v. 192, n. 11, p. 1601-1610, Dec. 4, 2000.

OLIVEIRA, A.M.R. DE et al. Prevalência de infecção por *H. pylori* em uma população da área rural de Araçuaí, MG, Brasil. **Rev Microbiol**, São Paulo, v. 30, n. 1, 1999.

ORLANDO, R.C. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. **Am J Med**, New York, v. 111, s. 8A, p. 174S-177S, 2001.

OTT, E.A. et al. *Helicobacter pylori* eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 21, n. 10, p. 1231-1239, May 15, 2005.

PAJARES-GARCIA, J.M. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: invasive methods. **Ital. J Gastroenterol Hepatol**, Pisa, v. 30, p. S320-323, Oct. 1998. Suppl. 3.

PAPINI, E. et al. Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. **J Clin Invest**, New Haven, v. 102, n. 4, p. 813-820, Aug. 15, 1998.

PAPINI, E.; ZORATTI, M.; COVER, T.L. In search of the *Helicobacter pylori* VacA mechanism of action. **Toxicon**, Oxford, v. 39, n. 11, p. 1757-1767, Nov. 2001.

PARSONNET, J. The incidence of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 9, p. 45-51, 1995. Suppl. 2.

PEEK JR, R. M. et al. *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. **J Natl Cancer Inst**, Bethesda, v. 89, n. 12, p. 863-868, June 18, 1997.

PEEK JR, R. M. et al. Adherence to gastric epithelial cells induces expression of a *Helicobacter pylori* gene, iceA, that is associated with clinical outcome. **Proc Assoc Am Physicians**, Cambridge, v. 110, n. 6, p. 531-544, Nov./Dec. 1998.

PEEK JR, R .M. et al. Role of *Helicobacter pylori* cagA(+) strains and specific host immune responses on the development of premalignant and malignant lesions in the gastric cardia. **Inte J Cancer**, Geneve, v. 82, n. 4, p. 520-524, Aug. 12, 1999 (a).

PEEK JR, R. M. et al. *Helicobacter pylori* strain-specific genotypes and modulation of the gastric epithelial cell cycle. **Cancer Res**, Chicago, v. 59, n. 24, p. 6124-6131, Dec. 15, 1999 (b).

PEEK JR, R.M. et al. *Helicobacter pylori* alters gastric epithelial cell cycle events and gastrin secretion in Mongolian gerbils. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 118, n. 1, p. 48-59, Jan. 2000.

PEEK JR., R. M. *Helicobacter pylori* strain-specific modulation of gastric mucosal cellular turnover: implications for carcinogenesis. **J Gastroenterol**, Tokio, v. 37, p. 10-16, 2002. Suppl. 13.

PENAGINI, R.; CARMAGNOLA, S.; CANTU, P. Review article: gastro-oesophageal reflux disease--pathophysiological issues of clinical relevance. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 16, p. 65-71, July 2002. Suppl. 4.

PENTA, R. et al. *Helicobacter pylori* and gastric epithelial cells: from gastritis to cancer. **J Exp Clin Cancer Res**, Roma, v. 24, n. 3, p. 337-345, Sept. 2005.

PEREIRA-LIMA, J.C. et al. The role of cagA *Helicobacter pylori* strains in gastro-oesophageal reflux disease. **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v. 16, n. 7, p. 643-647, July 2004.

PETERS, F.T. et al. The influence of *Helicobacter pylori* on oesophageal acid exposure in GERD during acid suppressive therapy. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 13, n. 7, p. 921-926, July 1999.

PETERSON 2nd, R.A.; HOEPF, T.; EATON, K.A. Adoptive transfer of splenocytes in SCID mice implicates CD4+ T cells in apoptosis and epithelial proliferation associated with *Helicobacter pylori*-induced gastritis. **Comp Med**, Memphis, v. 53, n. 5, p. 498-509, Oct. 2003.

PETERSON, W. et al. Correlation of *H. pylori*-related cagA with severity of fundic gastritis and gastric secretion. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 114, p. A2547, 1998.

PETERSSON, F.; BORCH, K.; FRANZEN, L.E. Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in the general population and in patients with autoimmune chronic atrophic gastritis. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 37, n. 3, p. 262-266, Mar. 2002.

PRINZ, C. et al. Key importance of the *Helicobacter pylori* adherence factor blood group antigen binding adhesin during chronic gastric inflammation. **Cancer Res**, Chicago, v. 61, n. 5, p. 1903-1909, Mar. 1, 2001.

QUEIROZ, D.M. et al. Role of corpus gastritis and cagA-positive *Helicobacter pylori* infection in reflux esophagitis. **J Clin Microbiol**, Washington, v. 40, n. 8, p. 2849-2853, Aug. 2002.

QUEIROZ, D.M. et al. IL1B and IL1RN polymorphic genes and *Helicobacter pylori* cagA strains decrease the risk of reflux esophagitis. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 127, n. 1, p. 73-79, July 2004.

RAGHAVAN, S. et al. Absence of CD4+CD25+ regulatory T cells is associated with a loss of regulation leading to increased pathology in *Helicobacter pylori*-infected mice. **Clin Exp Immunol**, Oxford, v. 132, n. 3, p. 393-400, June 2003.

RAGHAVAN, S.; HOLMGREN, J. CD4+CD25+ suppressor T cells regulate pathogen induced inflammation and disease. **FEMS Immunol Med Microbiol**, Amsterdam, v. 44, n. 2, p. 121-127, May 1, 2005.

RAGHUNATH, A.S. et al. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastro-oesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 20, n. 7, p. 733-744, Oct. 1, 2004.

RAUWS, E.A. et al. Campylobacter pyloridis-associated chronic active antral gastritis. A prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial and antiulcer treatment. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 94, n. 1, p. 33-40, Jan. 1988.

RIBEIRO, M.L. et al. Clinical relevance of the cagA, vacA and iceA genotypes of *Helicobacter pylori* in Brazilian clinical isolates. **FEMS Immunol Med Microbiol**, Amsterdam, v. 36, n. 3, p. 181-185, May 25, 2003.

RICHTER, J. Do we know the cause of reflux disease? **Eur J Gastroenterol Hepatol**, London, v.11, p. S3-9, June 1999. Suppl. 1.

ROCHA, G.A. et al. Validation of a commercial enzyme-linked immunosorbent assay to detect anti-CagA antibodies in children with *Helicobacter pylori* infection. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, New York, v. 33, n. 4, p. 515-518, Oct. 2001.

ROCHA, G.A. et al. IL1RN polymorphic gene and cagA-positive status independently increase the risk of noncardia gastric carcinoma. **Inte J Cancer**, Geneve, v. 115, n. 5, p. 678-683, July 10, 2005.

RODRIGUES, M.N. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 39, n. 5, 2005.

ROHDE, M. et al. A novel sheathed surface organelle of the *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system. **Mol Microbiol**, Oxford, v. 49, n. 1, p. 219-234, July 2003.

ROKKAS, T. et al. Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. **Dig Dis Sci**, New York, v. 44, n. 3, p. 487-493, Mar. 1999.

RUDI, J. et al. *Helicobacter pylori* vacA genotypes and cagA gene in a series of 383 *H. pylori*-positive patients. **Z Gastroenterol**, Munchen, v. 38, n. 7, p. 559-564, July 2000.

SANTOS, I.S. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and associated factors among adults in Southern Brazil: a population based cross-section study. **BMC Public Health**, London, v. 5, p. 118-128, 2005.

SATIN, B. et al. The neutrophil-activating protein (HP-NAP) of *Helicobacter pylori* is a protective antigen and a major virulence factor. **J Exp Med**, New York, v. 191, n. 9, p. 1467-1476, May 1, 2000.

SAVARY, M.; MILLER, G. The esophagus. In: SAVARY, M.; MILLER, G. **Handbook and atlas of endoscopy**. Solothurn, Switzerland: Gassmann, 1978. p.135-142.

SCHUTZE, K. et al. *Helicobacter pylori* reinfection with identical organisms: transmission by the patients' spouses. **GUT**, London, v. 36, n. 6, p. 831-833, June 1995.

SEGAL, E.D. Consequences of attachment of *Helicobacter pylori* to gastric cells. **Biomed Pharmacother**, New York, v. 51, n. 1, p. 5-12, 1997.

SEGAL, E.D. et al. Altered states: involvement of phosphorylated CagA in the induction of host cellular growth changes by *Helicobacter pylori*. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 96, n. 25, p. 14559-14564, Dec. 7, 1999.

SHIMOYAMA, T. et al. Influence of smoking and alcohol on gastric chemokine mRNA expression in patients with *Helicobacter pylori* infection. **J Clin Pathol**, London, v. 54, n. 4, p. 332-334, Apr. 2001.

SHIROTA, T. et al. *Helicobacter pylori* infection correlates with severity of reflux esophagitis: with manometry findings. **J Gastroenterol**, Tokyo, v. 34, n. 5, p. 553-559, Oct. 1999.

SIPPONEN, P.; HYVARINEN, H. Role of *Helicobacter pylori* in the pathogenesis of gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 196, p. 3-6, 1993. Suppl.

SMITH, JR. et al. Toll-like receptor (TLR) 2 and TLR5, but not TLR4, are required for *Helicobacter pylori*-induced NF-kappa B activation and chemokine expression by epithelial cells. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 278, n. 35, p. 32552-32560, Aug. 29, 2003.

SOBALA, G.M. et al. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune responses, gastric mucosal histology and gastric juice ascorbic acid concentrations. **GUT**, London, v. 32, p. 1415-1418, 1991.

SOZZI, M. et al. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* infection: the role of cagA status. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 93, p 375-379, 1998.

STEER, H.W. Surface morphology of the gastroduodenal mucosa in duodenal ulceration. **GUT**, London, v.25,p.1203-1210,1984.

SUGIYAMA, T.; ASAKA, M. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. **Med Electron Microsc**, Moriguchi, v. 37, n. 3, p. 149-157, Sept. 2004.

TAKASHIMA, M. et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on gastric acid secretion and serum gastrin levels in Mongolian gerbils. **GUT**, London, v. 48, n. 6, p. 765-773, June 2001.

TEFERA, S. et al. Eradication of *Helicobacter pylori* does not increase acid reflux in patients with mild to moderate reflux oesophagitis. **Scand J Gastroenterol**, Oslo, v. 37, n. 8, p. 877-883, 2002.

TEFERA, S. et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastro-oesophageal reflux. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 13, n. 7, p. 4-8, 1999.

TOMB et al. The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. **Nature**, Londo, v.,.388, p.539-547 , 1997.

UNEMO, M. et al. The sialic acid binding SabA adhesin of *Helicobacter pylori* is essential for nonopsonic activation of human neutrophils. **J Biol Chem**, Baltimore, v. 280, n. 15, p. 15390-15397, Apr. 15, 2005.

VAEZI, M.F.; SINGH, S.; RICHTER, J.E. Role of acid and duodenogastric reflux in esophageal mucosal injury: a review of animal and human studies. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 108, n. 6, p. 1897-1907, June 1995.

VAKIL, N. et al. THE GLOBAL CONSENSUS GROUP. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 101, p. 1900-1920, 2006.

VAN DOORN, L.J. et al. Clinical relevance of the *cagA*, *vacA*, and *iceA* status of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology**, Philadelphia. v. 115, n. 1, p. 58-66, July 1998.

VAN DOORN, L.J. et al. Geographic distribution of *vacA* allelic types of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 116, n. 4, p. 823-830, Apr. 1999.

VIALA, J. et al. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* *cag* pathogenicity island. **Nat Immunol**, New York, v. 5, n. 11, p. 1166-1174, Nov. 2004.

VICARI, J.J. et al. The seroprevalence of *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains in the spectrum of gastroesophageal reflux disease. **Gastroenterology**, Philadelphia, v. 115, n. 1, p. 50-57, July 1998.

VIEIRA, M. et al .Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in adults submitted to endoscopy in southern Brazil. **Rev Hosp São Paulo/Esc Paul Med**, São Paulo, v. 6 , n. 3/4, p. 64-70, July/Dec. 1995.

WEEKS, D.L.; SACHS, G. Sites of pH regulation of the urea channel of *Helicobacter pylori*. **Mol Microbiol**, Oxford, v. 40, n. 6, p. 1249-1259, June 2001.

WESTHOFF, B. et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. **Gastrointest Endosc**, Denver, v. 61, n. 2, p. 226-231, Feb. 2005.

WESTON, A.P. et al. Prospective evaluation of the prevalence of gastric *Helicobacter pylori* infection in patients with GERD, Barrett's esophagus, Barrett's dysplasia, and Barrett's adenocarcinoma. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 95, n. 2, p. 387-394, Feb. 2000.

WYATT, J.J. Histopathology of gastroduodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. **Histopathology**, Oxford, v. 26, p. 1-15, 1995.

WU, J.C. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with milder gastro-oesophageal reflux disease. **Aliment Pharmacol Ther**, Oxford, v. 14, n. 4, p. 427-432, Apr. 2000.

WU, J.C. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on treatment of gastro-oesophageal reflux disease: a double blind, placebo controlled, randomised trial. **GUT**, London, v. 53, n. 2, p. 174-179, Feb. 2004.

XIA, H.H.; TALLEY, N.J. Natural acquisition and spontaneous elimination of *Helicobacter pylori* infection: clinical implications. **Am J Gastroenterol**, Baltimore, v. 92, n. 10, p. 1780-1787, Oct. 1997.

YAMAJI, Y. et al. Inverse background of *Helicobacter pylori* antibody and pepsinogen in reflux oesophagitis compared with gastric cancer: analysis of 5732 Japanese subjects. **GUT**, London, v. 49, n. 3, p. 335-340, Sept. 2001.

YAMAOKA, Y. et al. Relation between clinical presentation, *Helicobacter pylori* density, interleukin 1beta and 8 production, and cagA status. **GUT**, London, v. 45, n. 6, p. 804-811, Dec. 1999.

YAMAOKA, Y.; KWON, D.H.; GRAHAM, D.Y. A M(r) 34,000 proinflammatory outer membrane protein (oipA) of *Helicobacter pylori*. **Proc Natl Acad Sci USA**, Washington, v. 97, n. 13, p. 7533-7528, June 20, 2000.

ZAITOUN, A.M. Histology compared with chemical testing for urease for rapid detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy specimens. **J Clin Pathol**, London, v. 46, n. 7, p. 684-685, July 1993.

APÊNDICES

1	PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> EM ADULTOS EM CIDADES BRASILEIRAS	72
2	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	73
3	PRONTUÁRIO CLÍNICO	74
4	PROTOCOLO DO EXAME ENDOSCÓPICO	75
5	PROTOCOLO ANATOMOPATOLÓGICO	76
6	PROTOCOLO SOROLOGIA ANTI CagA	77
7	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM A IDADE	78
8	DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO SEM ESOFAGITE EROSIVA DE ACORDO COM A IDADE	79
9	DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO COM ESOFAGITE EROSIVA DE ACORDO COM A IDADE	80
10	IDADE DA AMOSTRA ESTUDADA, ESTRATIFICADA PELA PRESENÇA HISTOLÓGICA DE <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	81
11	COMPARAÇÃO DA DENSIDADE BACTERIANA NO ANTRO COM A DENSIDADE BACTERIANA NO CORPO GÁSTRICO	82
12	ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE BACTERIANA E O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO	83
13	ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE BACTERIANA E O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO GÁSTRICO	84
14	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO GÁSTRICO E A ESOFAGITE EROSIVA	85
15	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO GÁSTRICO E A ESOFAGITE EROSIVA	86
16	DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO GÁSTRICO E OS GRAUS ENDOSCÓPICOS DE ESOFAGITE EROSIVA	87
17	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA , DE ACORDO COM A METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO E NO CORPO GÁSTRICO E A ESOFAGITE EROSIVA	88
18	DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA REDUZIDA (N=234), DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E ESOFAGITE EROSIVA	89
19	DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM INFECÇÃO PELO <i>HELICOBACTER PYLORI</i> , DE ACORDO COM O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO E A SOROLOGIA ANTI-CagA	90

20 PANILHA COM OS DADOS DA AMOSTRA 91

APÊNDICE-1

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*
EM ADULTOS EM CIDADES BRASILEIRAS

AUTOR /ANO	N	PREVALÊNCIA <i>H. PYLORI</i> (%)	PREVALÊNCIA <i>CEPA cagA</i> POSITIVA ⁽¹⁾	CIDADE-UNIDADE FEDERATIVA	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DA AMOSTRA
Coelho et al., 1987	51	80	-	Belo Horizonte- MG	dispepsia
Mello et al., 1991	153	83	-	Santa Maria -RS	dispepsia
Magalhães et al., 1991	48	79		Campinas-SP	dispepsia
Vieira et al., 1995	96	78	-	Florianópolis-SC	dispepsia
Bezerra et al., 1996	26	96	-	São Luis-MA	dispepsia
Dutra Souto et al., 1998	164	84,7	-	Mato Grosso -MT	população geral
Oliveira et al., 1999	131	87	-	Araçuaí-MG	população geral
Queiroz et al., 2002	142	75	67 ⁽²⁾	Belo Horizonte- MG	dispepsia
Martins et al., 2002	55	93	82	Belém-PA	úlcera gástrica
Moretzsohn et al., 2003	30	40	92	Belo Horizonte-MG	esofagite erosiva grave
Pereira Lima et al., 2004	57	70	40	Porto Alegre-RS	dispepsia
Rodrigues et al., 2005	610	62,9	-	Fortaleza- CE	população geral
Santos et al., 2005)	359	63	-	Pelotas-RS	população geral

(1) Prevalência naqueles com infecção.

(2) Prevalência em 133 indivíduos com infecção.

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você deverá realizar endoscopia digestiva alta por solicitação do seu médico e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado: **HELICOBACTER PYLORI E DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO (ASSOCIAÇÃO ENTRE ESOFAGITE EROSIVA COM A INFECÇÃO PELO HELICOBACTER PYLORI CEPA CAGA POSITIVA E INFLAMAÇÃO GÁSTRICA)**. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina e sua participação é de fundamental importância. O objetivo desta pesquisa é determinar se a infecção gástrica pela bactéria *H.pylori* ocorre em menor frequência em pacientes com esofagite de refluxo.

Caso você participe da pesquisa, será necessário a coleta de biopsias (pequenos fragmentos do estômago) o que rotineiramente é feito durante a endoscopia digestiva que seu médico solicitou. Também será necessária a coleta de amostra de sangue, o que será feito imediatamente após a endoscopia.

Como em qualquer exame você poderá experimentar alguns desconfortos como os referentes a própria endoscopia e a agulhada para a coleta de sangue. As biopsias do estômago não trazem maior desconforto que a endoscopia, mas é possível sentir a sensação de estufamento na barriga, pressão na garganta e na barriga durante o exame, que desaparecem após o término do mesmo. Os riscos que envolvem a sua participação são semelhantes aqueles para realização de endoscopia, muito raras, sendo elas: dificuldade respiratória, arritmias cardíacas (aceleração do coração), perfuração e/ou sangramento do estômago. Também raramente pode ocorrer irritação ou infecção no local da agulhada para coleta de sangue. Contudo benefícios esperados são: melhor definição da sua doença em relação a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* e eventual mudança de tratamento.

Os médicos: Dra. Raquel Canzi Almada de Souza e sua equipe poderão ser contatados no serviço de endoscopia (telefone: 360 1800, ramal:6241) ou no plantão da endoscopia solicitado também no telefone 360 1800 via telefonista. Eles serão responsáveis pelo seu acompanhamento em relação a endoscopia digestiva e eventuais complicações do referido exame conforme consta no padrão ético vigente no Brasil.

Estão garantidas todas as informações que você queira, antes, durante e depois do estudo.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção do seu atendimento que está assegurado. As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida. Todas as despesas necessárias para realização da pesquisa (exames, etc...) não são da responsabilidade do paciente. Pela sua participação no estudo, você não receberá qualquer valor em dinheiro. Você terá garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no próprio Hospital de Clínicas. Quando os resultados forem publicados, não aparecerá seu nome, e sim um código.

Eu,....., li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico. Eu entendi o que não posso fazer durante a pesquisa e sei que qualquer problema relacionado a pesquisa será tratado sem custos para mim.

Eu concordo voluntariamente em participar do estudo.

Data: _____

_____ (assinatura)

APÊNDICE 3**PRONTUÁRIO CLÍNICO****Identificação:****NOME:** _____**RG:** _____**Data de nascimento:** ____/____/____ **Idade:** _____ **Sexo:** M () F ()**Telefone:** _____ **Endereço:** _____**Dados clínicos:****PESO:** _____ **Kg** **Estatura:** _____ **m** **IMC:** _____**Tabagismo:** Não () Sim () _____ **cig/ dia** _____ **anos****Sintomas típicos de DRGE: ao menos 2X semana/ 6 meses****Pirose :** sim () não ()**Regurgitação:** sim () não ()

APÊNDICE 5

PROTOCOLO ANATOMOPATOLÓGICO.

NOME: _____ RG: _____

NÚMERO LÂMINA: _____ DATA: _____

ANTRO GÁSTRICO

Infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Exsudato neutrofílico: () ausente; () presente: () mínimo; () moderado; intenso ()

Reação do epitélio foveolar: () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Metaplasia intestinal: () ausente; presente ()

() incompleta; () completa

() focal () multifocal () difusa

Helicobacter pylori () ausente () presente ; Escasso() ; moderado () ; muito ()

CORPO GÁSTRICO

Infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Exsudato neutrofílico: () ausente; () presente: () mínimo; () moderado; intenso ()

Reação do epitélio foveolar: () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Metaplasia intestinal: () ausente; presente ()

() incompleta; () completa

() focal () multifocal () difusa

Helicobacter pylori () ausente () presente ; Escasso() ; moderado () ; muito ()

INCISURA ANGULARIS: . Helicobacter pylori () ausente () presente

ESÔFAGO

Infiltrado inflamatório linfo-plasmocitário () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Exsudato neutrofílico: () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Eosinófilos: () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Hiperplasia do epitélio escamoso: () ausente; () mínimo; () moderado; intenso ()

Metaplasia intestinal especializada: presente () ausente ()

APÊNDICE 6**PROTOCOLO SOROLOGIA ANTI CagA**

NOME: _____ RG: _____

ALÍQUOTA: _____ CAIXA: _____

RESULTADO DA SOROLOGIA**Titulação:** _____

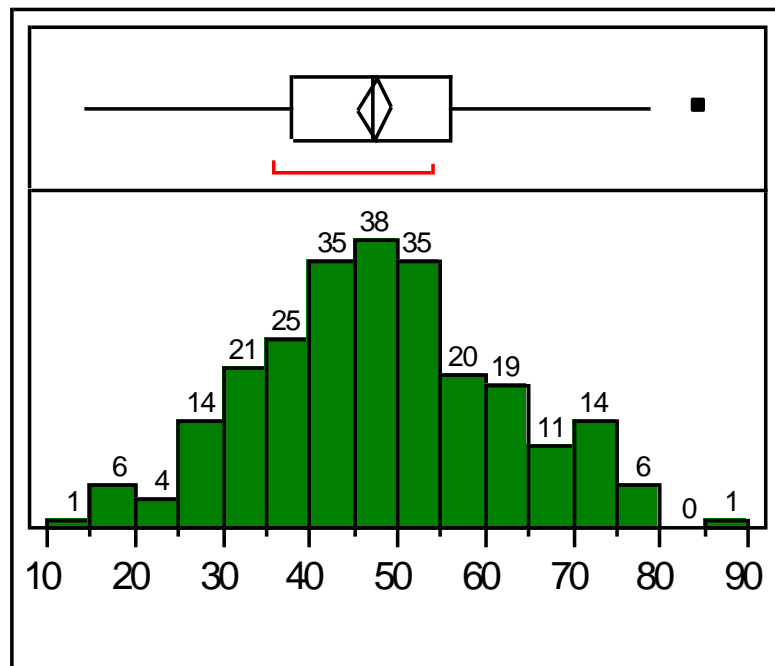
POSITIVA ()

NEGATIVA ()

CONTROLE: POSITIVA () NEGATIVA ()

APÊNDICE 7

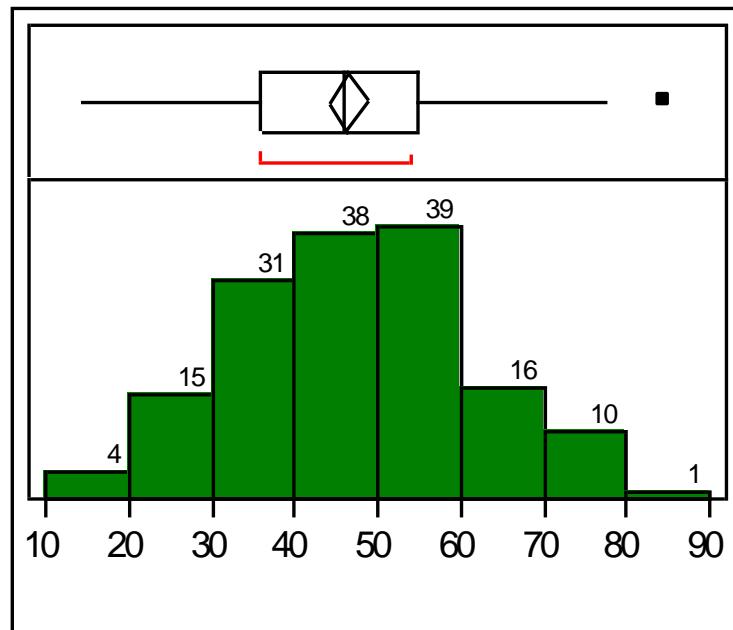
DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA DE ACORDO COM A IDADE



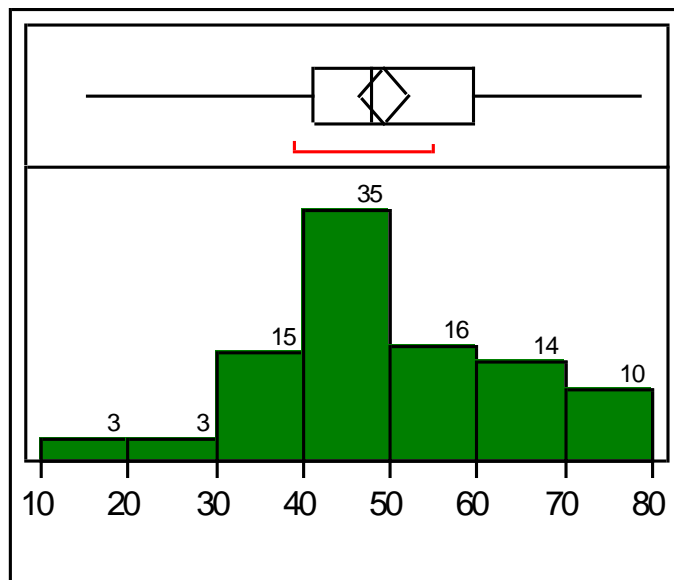
IDADE (ANOS)

APÊNDICE 8

DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO SEM ESOFAGITE EROSIVA DE ACORDO COM A IDADE



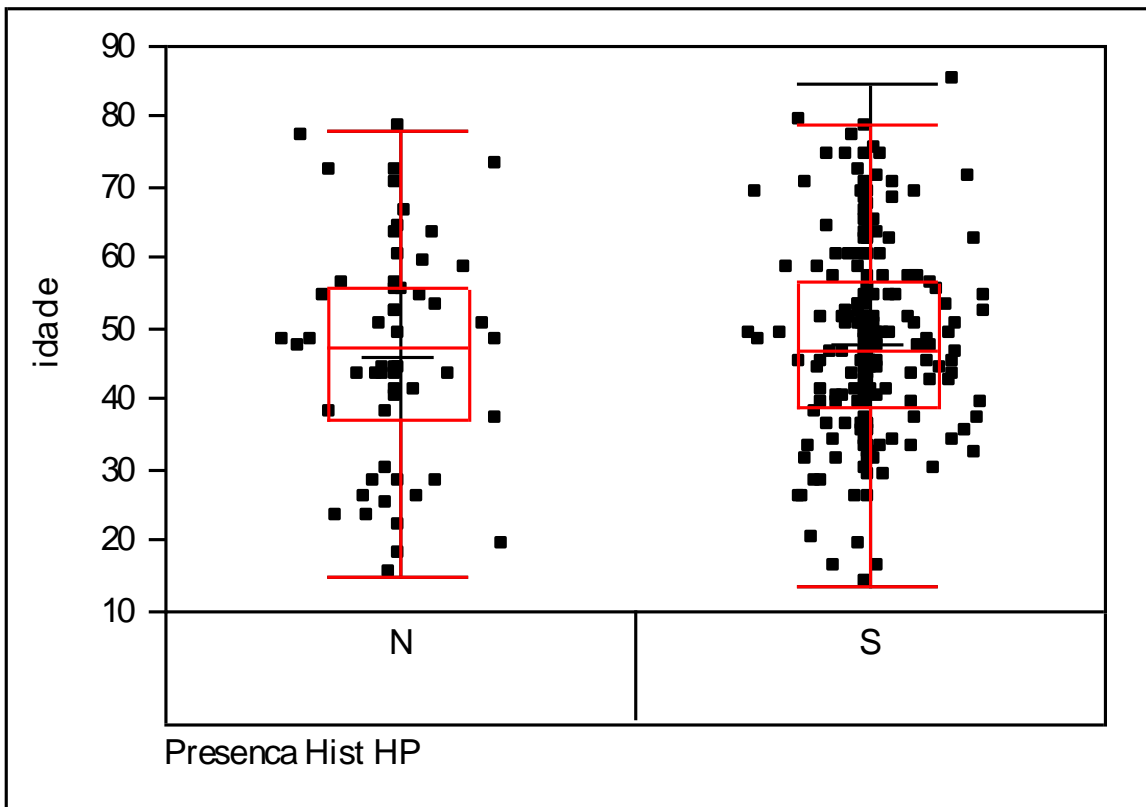
IDADE (ANOS)

APÊNDICE 9**DISTRIBUIÇÃO DO GRUPO COM ESOFAGITE EROSIVA DE ACORDO COM A IDADE**

IDADE (ANOS)

APÊNDICE 10

IDADE DA AMOSTRA ESTUDADA, ESTRATIFICADA PELA PRESENÇA
HISTOLÓGICA DE *HELICOBACTER PYLORI*



APÊNDICE 11

COMPARAÇÃO DA DENSIDADE BACTERIANA NO ANTRO COM A DENSIDADE BACTERIANA NO CORPO GÁSTRICO

DENSIDADE BACTERIANA NO CORPO	DENSIDADE BACTERIANA NO ANTRO				TOTAL n(%)
	Ausente n (%)	Pequena n (%)	Moderada n(%)	Grande n(%)	
Ausente	56 (90)	20 (3,6)	12 (12)	0	88 (35,2)
Pequena	5 (8)	29 (52)	33(34)	8 (23,5)	75 (30)
Moderada	1 (2)	6 (11)	52 (53)	18 (53)	77 (30,8)
Grande	0	1 (2)	1 (1)	8 (23,5)	10 (0,4)
TOTAL	62 (100)	56 (100)	98 (100)	34 (100)	250 (100)

NOTA : teste do qui-quadrado; $p < 0,0001$

APÊNDICE 12

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE BACTERIANA E O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO

TIPO DE GASTRITE NO ANTRO	DENSIDADE BACTERIANA n (%)				TOTAL n (%)
	Ausente	Pequena	Moderada	Grande	
Sem gastrite	47 (75,8)	13 (23,2)	3 (3,1)	-	63 (25)
Gastrite ativa	1 (1,6)	8 (14,3)	8 (8,2)	-	17 (6,8)
Gastrite crônica ativa	10 (16,1)	29 (51,8)	74 (75,5)	32 (94)	145 (58)
Gastrite crônica	4 (6,5)	6 (10,7)	13 (13,2)	2 (6)	63 (25,2)
Total	62 (100)	56 (100)	98 (100)	34 (100)	250 (100)

NOTA: (teste do qui-quadrado, Pearson: $P < 0,0001$)

Sinal convencional utilizado:

- Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

APÊNDICE 13

ASSOCIAÇÃO ENTRE A DENSIDADE BACTERIANA E O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO GÁSTRICO

TIPO DE GASTRITE NO CORPO	DENSIDADE BACTERIANA n (%)				TOTAL n (%)
	Ausente	Pequena	Moderada	Grande	
Sem gastrite	70 (79,5)	34 (45,3)	16 (20,8)	2 (20)	122 (48,8)
Gastrite ativa	4 (4,5)	15 (20)	10 (13)	1 (10)	30 (12)
Gastrite crônica ativa	12 (13,6)	22 (29,3)	46 (59,7)	7 (70)	87 (34,8)
Gastrite crônica	2 (2,3)	4 (5,3)	5 (6,5)	-	11 (4,4)
TOTAL	88 (100)	75 (100)	77 (100)	10 (100)	250 (100)

NOTA: (teste do qui-quadrado, Pearson: $P < 0,0001$)

Sinal convencional utilizado:

- Dado numérico igual a zero, não resultante de arredondamento.

APÊNDICE 14

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO ANTRO GÁSTRICO E A ESOFAGITE EROSIVA

<i>TIPO DE GASTRITE NO ANTRO</i>	<i>COM ESOFAGITE EROSIVA n (%)</i>	<i>SEM ESOFAGITE EROSIVA n (%)</i>	TOTAL n (%)
Sem gastrite	26 (27)	37 (24)	63 (25,2)
Gastrite ativa	9 (9,4)	8 (5,2)	17 (6,8)
Gastrite crônica ativa	54 (56,3)	91 (59)	145 (58)
Gastrite crônica	7 (7,3)	18 (11,8)	25 (10)
TOTAL	96 (100)	154 (100)	250 (100)

NOTA: teste do qui-quadrado, Pearson: : p=0,3971

APÊNDICE 15

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO GÁSTRICO E A ESOFAGITE EROSIVA

<i>TIPO DE GASTRITE NO CORPO</i>	<i>COM ESOFAGITE EROSIVA n (%)</i>	<i>SEM ESOFAGITE EROSIVA n (%)</i>	TOTAL n(%)
Sem gastrite	49 (51)	73 (47,5)	122 (49)
Gastrite ativa	13 (13,5)	17 (11)	30 (12)
Gastrite crônica ativa	31 (32,3)	56 (36,3)	87 (35)
Gastrite crônica	3 (3)	8 (5,2)	11 (4)
TOTAL	96 (100)	154 (100)	250 (100)

NOTA: teste do qui-quadrado, Pearson: P=0,722

APÊNDICE 16

DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM ESOFAGITE EROSIVA, DE ACORDO COM OS TIPOS DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO GÁSTRICO E OS GRAUS ENDOSCÓPICOS DE ESOFAGITE EROSIVA

<i>TIPO DE GASTRITE</i>	<i>ESOFAGITE EROSIVA GRAUS I E II n (%)</i>	<i>ESOFAGITE EROSIVA GRAUS III E IV n (%)</i>	TOTAL n(%)
Sem gastrite	40 (56,3)	9 (36)	49 (51)
Gastrite ativa	8 (11,2)	5 (20)	13 (13,5)
Gastrite crônica ativa	21 (29,5)	10 (40)	31(32,3)
Gastrite crônica	2 (3)	1 (4)	3 (3,2)
TOTAL	71 (100)	25 (100)	96 (100)

NOTA Teste do qui-quadrado, Pearson: P=0,3554

APÊNDICE 17

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA , DE ACORDO COM A METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO E NO CORPO GÁSTRICO E A ESOFAGITE EROSIVA

	METAPLASIA INTESTINAL NO ANTRO ⁽¹⁾ n (%)	METAPLASIA INTESTINAL NO CORPO ⁽²⁾ n (%)	TOTAL n(%)
Sem esofagite	29 (67,5)	14 (74)	154 (62)
Esofagite erosiva	14 (32,5)	5 (26)	96 (38)
TOTAL	43 (100)	19 (100)	250 (100)

NOTA: (1) $OR=0,74$ ($IC_{95\%}$ 0,37- 1,48), $p=0,4910$.

(1) $OR=0,55$ ($IC_{95\%}$ 0,19- 1,58), $p=0,3305$.

APÊNDICE 18

DISTRIBUIÇÃO DA AMOSTRA REDUZIDA (N=234), DE ACORDO COM A SOROLOGIA ANTI-CagA E ESOFAGITE EROSIVA

SOROLOGIA ANTI-CagA	COM ESOFAGITE EROSIVA n (%)	SEM ESOFAGITE EROSIVA n (%)	TOTAL n (%)
Positiva	66 (74)	121 (83)	187 (80)
Negativa	23 (26)	24 (17)	47 (20)
TOTAL	89 (100)	145 (100)	234 (100)

NOTA: Teste de Fisher, $p=0,0946$, $OR=0,57$ ($IC_{95\%}=0,30-1,09$).

APÊNDICE 19

DISTRIBUIÇÃO DAQUELES COM INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*, DE ACORDO COM O TIPO DE GASTRITE HISTOLÓGICA NO CORPO E A SOROLOGIA ANTI-CagA

SOROLOGIA Anti-CagA	Gastrite ativa N (%)	Gastrite crônica ativa N (%)	Gastrite crônica N (%)	Sem gastrite N (%)	TOTAL N (%)
Positiva	25 (86)	65 (88)	7(87,5)	55(78,5)	152(84)
Negativa	4 (14)	9 (12)	1(12,5)	15(21,5)	29(16)
Total	29 (100)	74 (100)	8(100)	70(100)	181

NOTA: teste do qui-quadrado, Pearson $p=0,4715$

APÊNDICE 20**PANILHA COM OS DADOS DA AMOSTRA**