

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

HELICOBACTER PYLORI E GASTRITE CRÔNICA
PREVALÊNCIA EM PACIENTES SINTOMÁTICOS SUBMETIDOS A
AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA

DR. A. ALEXANDRE SCHMAEDECKE

Nível Mestrado

Pós Graduação em Gastroenterologia

Porto Alegre, dezembro de 1992

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'AS', is located at the bottom center of the page, partially overlapping a green rectangular area.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

HELICOBACTER PYLORI E GASTRITE CRÔNICA,
PREVALÊNCIA EM PACIENTES SINTOMÁTICOS SUBMETIDOS A
AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA E HISTOLÓGICA

DR. A. ALEXANDRE SCHMAEDECKE

Nível Mestrado

Pós Graduação em Gastroenterologia

Porto Alegre, dezembro de 1992

HELICOBACTER PYLORI E GASTRITE CRÔNICA
PREVALÊNCIA EM PACIENTES SINTOMÁTICOS
SUBMETIDOS A AVALIAÇÃO ENDOSCÓPICA E
HISTOLÓGICA

ALUNO: Dr. A. ALEXANDRE SCHMAEDECHE

PROF. ORIENTADOR: Dr. MILTON PECIS ABRAMOVICH

COLABORAÇÃO: PROFª LEIA SCHACHER ABRAMOVICH
PROFª MÔNICA BLAYA AZEVEDO
DRª MARIA FRANCISCA LOPES FERREIRA
DR. MAURO SOIBELMAN

AGRADECIMENTO MAIOR AO MESTRE:

PROF. MILTON PECIS ABRAMOVICH

AGRADECIMENTOS: AUXILIAR DE ENFERMAGEM NEREIDA
PROF. HIPÓLITO CARVALHO
CYNTHIA SCHMAEDECKE

À VICTORIA, MINHA FILHA,
PELO SEU VIVER.

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	9
MATERIAL.....	16
MÉTODO.....	18
RESULTADOS.....	21
DISCUSSÃO.....	26
CONCLUSÃO.....	31
RESUMO.....	32
SUMMARY.....	33
BIBLIOGRAFIA.....	34

INTRODUÇÃO

O objetivo básico deste trabalho é registrar cientificamente uma experiência em endoscopia digestiva alta através de enfoque dinâmico sobre a etiologia das enfermidades gastroduodenais que importunavam os pacientes que a nós se dirigiam.

Estimulado pela literatura médica e pelas dúvidas de médicos e pacientes, foi buscada uma maneira de pôr em prática a pesquisa, via endoscópica, de um bacilo que, uma vez presente na mucosa gástrica, talvez tivesse relação com seus sintomas e suas doenças.

Bizzozero (1,3,14) em 1893, descreveu, pela primeira vez, a presença de bactérias espiraladas no estômago humano. Krienitz, em 1906, em um paciente com carcinoma gástrico, também verificou bactérias espiraladas (7,14). Sucederam-se, então, relatos quanto a presença de espiroquetas no estômago de pacientes com úlcera, gastrite hemorrágica e câncer (7). Induzir erosões hemorrágicas em coelho e cobaias com inoculação de espiroquetas, conforme relato de Kasai e Kobayashi, em 1906, ressaltava algum fator causa-efeito. Palmer, em 1954, desestimulou o prosseguimento de estudos nesta área ao não identificar espiroquetas em mais de 1000 espécimes de mucosa gástrica (7,14).

A idéia de uma etiologia infecciosa sepultada por Palmer,

somente a partir de 1975, com Steer, retomou sua pesquisa. Em 1983, Warren descreveu o achado de um bacilo espiralado, em forma de "S", em íntimo contacto com epitélio gástrico, em fragmentos de estômago com gastrite crônica e úlcera péptica posteriormente. Estes autores postularam a participação destes microorganismos na gênese destas enfermidades sendo denominado, primeiramente, de *Campylobacter piloridis* e gramaticamente corrigido para *Campylobacter pylori* (7). Em 1989, foi demonstrado que o organismo não possuía características ultra-estruturais e bioquímicas próprias do gênero *Campylobacter*, sendo reconhecido um novo gênero, *Helicobacter*, dando forma a sua designação atual: *Helicobacter pylori* (7, 14).

É reconhecido que o *H. pylori* acomete preferencialmente pessoas de idade avançada, atingindo classes sócio-econômicas não privilegiadas e pessoas institucionalizadas (21,14). É alertado que ocorre a transmissão pessoa a pessoa, sendo a via fecal-oral uma possibilidade (27), por via endoscópica e que médicos endoscopistas são atingidos duas vezes mais que a população em geral (12,20,27).

Um dado confirmatório reside em 60% dos pacientes apresentarem concomitantemente gastrite crônica antral associada ao *H. pylori* e serem sintomáticos. Sendo já bastante variável, de 20 a 60%, o número de pacientes assintomáticos com gastrite crônica antral e *H. pylori* (12, 3,23, 11,16).

Este bacilo Gram negativo, curvo, microaerofílico obtido em biópsias gástricas de pacientes com gastrite crônica, úlcera péptica e câncer, diferente dos verdadeiros campilobacteres por possuir uma potente urease, tem sido associado com gastrite crônica atrófica fúndica e, principalmente, antral (6,19). Me-

dindo aproximadamente 0,5 μm por 2,5 μm , é unipolar e possui de um a seis flagelos que medem até 2,5 μm . Com esta estrutura e movimentos serpentiformes possui notável motilidade em ambientes viscosos, como o muco gástrico, dez vezes superior a *E. coli* em estudos comparativos de motilidade em metilcelulose (7,19).

"In vitro" foi demonstrado que colônias de *H. pylori* são inibidas em pH menor que 3,6, mas que a adição de uréia permitia sua sobrevivência em pH igual a 2,6, o que sugere o favorecimento proporcionado pela elevada produção de urease pelo *H. pylori*. (6). Além da urease, que permite sua sobrevivência em ambientes ácidos, produz também peroxidase, superóxido dismutase extracelular e catalase que permitem resistir aos mecanismos oxidativos líticos de polimorfonucleares e monócitos (19,7,6,17). Com estas propriedades, o *H. pylori* apresenta recursos para sobreviver temporariamente no meio ácido, penetrar rapidamente na camada de muco e atingir a superfície epitelial sem nunca penetrar a célula e as criptas gástricas humanas, seu nicho habitual, onde encontra micro-ambiente ligeiramente alcalino, resultante da secreção de bicarbonato (7,19).

Técnicas de microscopia eletrônica, em que anticorpos são utilizados como marcadores, demonstram que 90% do *H. pylori* estão no muco aderido e que 7% estão no muco mais superficial. O *H. pylori* foi encontrado nas células epiteliais, não sendo observados entre ou dentro das células de mucosa gástrica (16,21, 3).

O *H. pylori* é atraído pelos nutrientes que se encontram na camada de muco e possui uma proteína, a lectina, que liga-se seletivamente a carboidratos do muco e a células epiteliais, provavelmente ao gangliosídeo GM_3 . Posteriormente à ligação, o *H.*

pylori promove uma polimerização de actina abaixo da membrana celular epitelial chamada "pedestal de aderência" (16,17,18). O *H. pylori* produz, além das enzimas, duas toxinas: uma citotóxica, mais comumente encontrada em pacientes ulcerosos, e uma segunda toxina que parece inibir a secreção ácida das células parietais (16,17,18).

O *H. pylori* estimula uma resposta imune pela atração de componentes solúveis da bactéria de neutrófilos e macrófagos nas glândulas e lâmina própria, levando a um quadro de gastrite, pois, ao que parece, este processo talvez seja a causa do dano das células epiteliais pela geração de produtos tóxicos (3,5,8,9,10,13). Os componentes imunologicamente ativos são IgG e IgA e linfócitos II, ocorrendo a ativação de complemento e indução da expressão de antígenos classe II, promovendo a citotoxicidade local (14,16,17,20,21,29,30).

Biópsias antrais de adultos portadores de *H. pylori* revelam dano celular epitelial focal, assim como uma resposta inflamatória na lâmina própria, consistindo de granulócitos e monócitos, sendo que a resposta do hospedeiro humano ao *H. pylori* apresenta evidências de suporte à idéia de infecção primária (21,28,29,30). Outros autores não têm encontrado qualquer evidência de que o *H. pylori* possa ter um efeito tóxico direto na mucosa (28).

A gastrite crônica antral associada ao *H. pylori* é suportada por algumas evidências:

- 1 - Estatística relação entre gastrite crônica antral e *H. pylori*.

- 2 - Correlação positiva entre o número de polimorfonucleares (PMN) e o número de *H. pylori*.

3 - A falta de PMN em porções de mucosa não associada com *H. pylori*.

4 - Melhora da gastrite crônica antral após terapêutica contra *H. pylori*.

5 - A inoculação de *H. pylori* desenvolve subseqüentemente a gastrite crônica em homens e animais (9,21).

É aceito que na gastrite crônica antral as alterações inflamatórias afetam o epitélio superficial e a lâmina própria, enquanto que o comprometimento mais profundo, com inflamação e destruição glandular, constitui o quadro da gastrite crônica atrófica. A gastrite crônica é, portanto, uma situação de diagnóstico essencialmente histológico e comum na população, sendo que tal denominação deve ser limitada à descrição de alterações microscópicas (1,21).

A quantificação das glândulas não metaplásicas alteradas permite a diferenciação entre leve, moderada e severa. O estado de atividade é qualificado em lâmina própria pelo infiltrado inflamatório polimorfonuclear, como agudo; e pelo mononuclear, como crônico. A principal diferença entre as duas situações é que a aguda é quase sempre uma lesão reversível, enquanto este fato é raro na crônica (1).

Uma visão macroscópica caminha desde a normalidade até o edema, a hiperemia e o matizado, mas a correlação com a histologia é tênue. Pode evidenciar uma fase ativa com vasos proeminentes num processo atrófico ou pregas salientes quando há regeneração, reforçando a necessidade de avaliação histológica sistemática (1).

Siurala observou que 72% dos indivíduos com mucosa gástri-

ca normal desenvolveram, após 27 anos, gastrite crônica na Escandinávia. Na Finlândia, Rotterdam notifica que 53% de uma amostra populacional tem gastrite crônica à biópsia. Na Holanda esta incidência é de 33% (1,21,30).

Apesar de poder ocorrer um surto agudo num processo crônico, a correlação evolutiva de uma gastrite aguda para a forma crônica permanece incerta. Alguns autores suecos relatam uma fase crônica de gastrite aguda, correspondente a uma reação da submucosa. Já Thamaki acredita que a progressão para a gastrite crônica atrófica ocorra em 40% dos casos. Cabe levantar a dúvida: o processo poderia ser iniciado como gastrite crônica atrófica? A progressão da alteração glandular propicia a substituição por células metaplásicas que se inicia no colo da glândula e, posteriormente, migra para as criptas e superfície epitelial, habitat do *H. pylori*. A metaplasia intestinal apresenta dados conflitantes quanto à presença do *H. pylori* (1, 30).

Com a experiência resultante de mais de 3 mil biópsias, Whitehead, em 1972, propôs que as gastrites crônicas fossem apreciadas sob os seguintes caracteres: tipo de mucosa, o grau e a atividade, associados ou não à metaplasia. O tipo corresponde a área anatômica: fundo, corpo e antro; quanto ao grau, às alterações decorrentes do infiltrado inflamatório, quantificando as glândulas não metaplásicas alteradas em leve, moderada e severa. A atividade acusa a presença de polimorfonucleares em lâmina própria (1.3.).

A classificação de Sydney das gastrites foi influenciada pelo surgimento do *H. pylori* e pela insatisfação com a não uniformidade de critérios relacionados à gastrite. Na divisão histológica foram considerados os dados morfológicos: fundo, cor -

po e antro, conforme Whitehead, e topográficos de acordo com o tipo de infiltrado inflamatório: aguda (PMN), crônica (MN) e especial (tuberculose, doença de Crohn, etc.). Os termos morfológicos se dividiam em dois grupos, na dependência da possibilidade de atribuir-lhes graduação: inflamação, atividade, atrofia, metaplasia e presença de *H. pylori* em leve, moderada e severa, e as não graduáveis: depleção de mucina, degeneração epitelial, hiperplasia foveolar, edema, erosões, fibrose e anormalidades vasculares (4).

Motivado pelas inovações e informações controversas, conforme exposto e acompanhado de um pensamento de Sir Wiliam Osler onde diz "Não que nós todos vivamos de ideais, longe disto - somos simplesmente homens. Mas temo-los - o que é muito, e realizáveis - o que é mais".(1), este trabalho tem como objetivos:

a) Estimar a prevalência de gastrite crônica antral (GCA) através de achados sugestivos na macroscopia e confirmados pela histologia, estabelecendo o grau de comprometimento da mucosa.

b) Estimar a prevalência de *Helicobacter pylori* e correlacionar a sua presença e grau de infestação com o grau de comprometimento da mucosa na gastrite crônica antral.

c) Avaliar o sexo e a idade como fatores de confusão na associação entre gastrite crônica antral e *Helicobacter pylori*.

MATERIAL

Entre 1989 e 1991 foram por nós submetidos à endoscopia digestiva alta 120 pacientes, amostra consecutiva, de quem eram retirados um mínimo de três fragmentos, rotineiramente, da mucosa do antro gástrico. Estes fragmentos eram posteriormente encaminhados ao laboratório de patologia, em menos de duas horas acondicionados em frascos de formol.

Os pacientes eram provenientes de clínica privada de gastroenterologia onde os custos equivalem a U\$ 25,00 por consulta e U\$ 150,00 por exame endoscópico. Compreendem também outros pacientes oriundos de um convênio com uma entidade bancária. O procedimento endoscópico era indicado por suspeita de enfermidade gastroduodenal por dois médicos: o mestrando e/ou seu orientador e realizadas pelo mestrando.

Como critérios de exclusão, foram considerados os casos onde o material histológico não foi obtido, tanto por dificuldade técnica como por contra-indicação (por exemplo, hemorragia), ou o exame teve de ser interrompido. Não foram incluídos 19 pacientes, concluindo uma amostra final de 101 pacientes, sendo que, dos 19, 10 apresentavam hemorragia digestiva e 9 não foram biopsiados por dificuldades técnicas.

Os exames foram realizados em um hospital de Porto Alegre e a avaliação histológica praticada sempre por dois colegas pa-

tologistas que também auxiliaram na revisão final de todas as lâminas.

Com relação aos pacientes, foram observados quanto à sintomatologia, sexo e idade. A raça, em razão do pequeno número de indivíduos da raça amarela (1) e negra (2) não foi caracterizada por orientação estatística (23).

MÉTODQ

É um estudo de prevalência e, portanto, observacional, analítico e simultâneo de 101 pacientes (amostra consecutiva) que foram submetidos a endoscopia digestiva alta, com biópsias na região do antro gástrico, num período compreendido entre os anos de 1989 e 1991.

O aparelho utilizado é um endoscópio FUJINON^R UGI-FP II e o material histológico foi obtido com pinças da mesma marca, K 2416 R.

Os pacientes eram colocados em decúbito lateral esquerdo, com soro glicosado 5% em rede venosa, em geral em membro superior direito. Utilizou-se anestésico local (xylocaína spray) em região bucal e os pacientes sedados com Midazolam (15 mg) em ampolas, sendo aplicado de 5 a 25 mg via endovenosa.

O aparelho era introduzido através de bucal preso entre os dentes com o auxílio de uma auxiliar de enfermagem que segurava o bucal, juntamente com a cabeça, o tronco e os membros do paciente.

Inicialmente, eram inspecionados o esôfago, o estômago e o duodeno até a 2ª porção, sendo as biópsias obtidas, logo após e em número mínimo de três, em região antral das paredes anterior e pequena e grande curvatura.

Os achados macroscópicos não tinham, no início do trabalho,

uma uniformidade, sendo relatados dados inespecíficos, tais como edema, hiperemia, aspecto matizado e atrofia da mucosa, mas nem sempre de forma completa. Por este motivo, não foi utilizada a Classificação de Sydnei, pois não houve como recuperar os dados da macroscopia uma vez que tal classificação foi divulgada após início deste trabalho. O embasamento foi o da classificação de Whitehead segundo morfologia (fundo, corpo e antro) e dados topográficos (aguda, crônica e específica).

Já a análise histológica seguiu as normas estabelecidas pela Classificação de Sydnei, pois todas as lâminas puderam ser adequadamente revisadas, recuperando, até mesmo, aquele material avaliado previamente à divulgação da nova classificação. Assim os dados histológicos puderam fornecer aspectos concernentes ao grau de alteração da mucosa em relação a gastrite crônica antral e, também, ao grau de infestação pelo *Helicobacter pylori*. A análise histológica foi realizada sempre pelos mesmos patologistas que avaliaram não só o diagnóstico, como fizeram a reavaliação das lâminas e padronização dos diagnósticos.

Cabe ressaltar alguns critérios diagnósticos utilizados para evidenciar a presença de gastrite crônica antral.

a) São os achados histológicos de:

1 - atividade inflamatória, ou seja, o infiltrado inflamatório em lâmina própria por polimorfonucleares ou mononucleares e,

2 - deformidade glandular, isto é, alteração do padrão glandular e sua graduação em leve, moderada e severa (maior qualidade foi fornecida pelos dados de metaplasia, atrofia da mucosa e do padrão vascular).

b) O *H. pylori* foi classificado como ausente ou presente e no último, de acordo com o número de criptas infestadas, avaliando em média, por campo, 10 a 20 criptas:

b.1. raro: criptas infestadas, isto é, menos de 20%;

b.2. moderado: algumas criptas infestadas, isto é, 20 a 80%;

b.3. numeroso: maioria das criptas infestadas, isto é, mais de 80%.

A técnica consistiu em submeter o material, obtido a partir da biópsia, ao processamento noturno para desidratação, sendo emblocado em parafina na manhã seguinte. Foram obtidos cortes microscópicos que variam de 3 a 6 micra de espessura, num mínimo de quatro cortes, sendo parte do material corado com hematoxilina-eosina; e parte com Giemsa para melhor reconhecer e identificar o *H. pylori*.

Os pacientes manifestavam o seu acordo com o procedimento e sempre eram acompanhados ao hospital.

A análise estatística foi realizada utilizando um computador IBM-PC compatível e o Programa de Domínio Público EPI informação 5.01-a, março de 1991 da Organização Mundial da Saúde, Genebra, Suíça (23,31).

RESULTADOS

De 120 pacientes que foram submetidos à endoscopia digestiva alta, 19 pacientes não foram incluídos por não terem realizado biópsia antral: por dificuldade técnica, 9 pacientes e por contra-indicação, 10 pacientes com hemorragia digestiva antral.

A amostra final compreende 101 pacientes e, conforme mostra a tabela I, 78 tinham gastrite crônica antral (GCA) e 57 estavam infestados pelo *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Nenhum paciente apresentava *H. pylori* na ausência de gastrite crônica antral. Aplicado teste de associação do qui-quadrado (após correção pelo teste de Yates) = 35,67 com $gl=1$, dado altamente significativo para $p= 0,00001$.

TABELA I - ASSOCIAÇÃO ENTRE GASTRITE CRÔNICA ANTRAL E
HELICOBACTER PYLORI

	GASTRITE CRÔNICA ANTRAL		TOTAL
	+	-	
Helicobacter +	57	0	57
Pylori -	21	23*	44
	78	23	101

* Nesta categoria se incluem 16 pacientes normais e 7 com pequenas alterações histológicas que não preencheram critérios para GCA.

Por causa da forte associação foi feita uma análise estratificada por grau de comprometimento da mucosa pela gastrite crônica antral e o grau de infestação pelo *H. pylori*, conforme demonstrado na Tabela II. É possível ressaltar que há uma tendência das variáveis estarem associadas, pois, à medida que o grau de comprometimento da mucosa pela gastrite crônica antral torna-se mais severo, a infestação pelo *H. pylori* é mais intensa. Quanto menor o comprometimento da mucosa pela gastrite crônica antral, menos intensa é a infestação pelo *H. pylori*.

TABELA II - Análise estratificada por grau de comprometimento da mucosa pela gastrite crônica antral e grau de infestação pelo *H. pylori*.

		GCA PRESENTE			
		LEVE	MODERADA	SEVERA	TOTAL
H. pylori PRESENTE	RARO	11	05	0	16
	MODERADO	05	11	06	22
	NUMEROSOS	05	12	02	19
	TOTAL	21	28	08	57

χ^2 não corrigido: 13,146 gl=4,0

χ^2 corrigido: 9,230 gl= 4,0

p entre 5 e 10%

Os testes estatísticos permitem somente ressaltar que há uma tendência no sentido acima exposto. Um número maior de sujeitos talvez possa esclarecer esta questão.

Quanto a sintomatologia, fazendo uma análise exploratória: 48 de 57 pacientes (84%) com gastrite crônica antral relacionada ao *H. pylori* apresentavam dor abdominal como queixa principal e 35 de 44 pacientes (79,5%) não infestados pelo *H. pylori*, também apresentavam dor abdominal como queixa principal. No geral, 83 de 101 pacientes tinham dor abdominal. Analisando somente os 78 pacientes com gastrite crônica antral como mostra a Tabela III, não se consegue provar associação entre a infestação pelo *H. pylori* e pacientes com gastrite crônica antral e dor abdominal (Fisher bi-caudal para $p = 0,2129$). Apesar de haver uma tendência de ocorrer mais casos de dor em pacientes com *H. pylori*, avaliando estratificadamente os pacientes com gastrite crônica antral, pode ser interpretado ou como não havendo associação ou há associação, mas o número de sujeitos é pequeno (23).

Raça não foi considerada devido ao pequeno número de pacientes de raça amarela (1) e negra (2) comparados à raça branca (98) (23). Sexo e idade foram avaliados como possíveis fatores de confusão na associação entre gastrite crônica antral e *H. pylori* conforme mostra a Tabela IV. É demonstrado que a distribuição dos pacientes na amostra estudada parece ser independente do sexo ($p = 0,00000\dots$).

A amostra foi estratificada em três categorias de idade: 0 a 30 anos; 30 a 60 anos e acima de 60 anos, e novos qui-quadrados foram calculados para cada extrato. Conforme mostra a tabela, o teste não consegue descartar que a aparente associação gastrite crônica antral e o *H. pylori* não seja ao acaso, controlando-se

pela idade, pois o extrato acima de 60 anos, não apresentava número de sujeitos suficientes.

Em resumo, ao que parece, a associação entre gastrite crônica antral e *H. pylori* persistiu controlando-se pela idade e pelo sexo.

TABELA III - 78 PACIENTES COM GASTRITE CRÔNICA ANTRAL

	DOR ABDOMINAL		TOTAL
	+	-	
Helicobacter			
+	48	09	57
Pylori			
-	15	06	21
	63	15	78

TABELA IV - AMOSTRA ESTRATIFICADA POR SEXO E IDADE

AMOSTRA ESTRATIFICADA		χ^2	p
SEXO	MASCULINO	14,23*	0,0001616
	FEMININO	18,50	
SUMÁRIO DO TESTE		34,78	0,0000...
IDADE	0 - 30 anos	-	0,011**
	30 - 60 anos	22,59*	0,0000...
	> 60 anos	-	0,1212**

* teste de correção de Yates (n entre 25 e 200)

** teste de probabilidade exata de Fischer

DISCUSSÃO .

O *Helicobacter pylori* assumiu, quase um século após a descrição por Bizzozero em 1893 (1,14,3) o papel como o mais importante patógeno entérico na gastroenterologia.

Atualmente, são muitas as evidências da associação entre o *H. pylori* e a gastrite crônica antral (9,14,19,21,24). O passo inicial foi o preenchimento dos postulados de Koch onde o organismo: possa ser encontrado em todos os casos de doença e sua distribuição ser de acordo com as lesões observadas; possa ser cultivado fora do hospedeiro por algumas gerações e possa reproduzir a doença quando inoculado em animal suscetível (16,3), assim como estudos estatísticos sobre esta associação - *H. pylori* e gastrite crônica antral - e o conhecimento dos mecanismos patogênicos.

Mc Nulty relata que 40 a 60% dos pacientes que fazem endoscopia apresentam o *H. pylori* na mucosa gástrica (16). Dos 101 pacientes estudados, 57 tiveram o *H. pylori* identificado ($p=... 0,00001$) e nenhum paciente teve o *H. pylori* demonstrado em vigência de mucosa normal ($p= 0,00001$). Com relação a este fato, a infestação do *H. pylori* em mucosa normal, é citado que pode ocorrer raramente ou em até 10% dos pacientes (14,21,24).

Estudos na Europa Ocidental e Austrália, na população em geral demonstram uma prevalência de 20 a 30% sendo incomum em

crianças (16,24,21). Já Blaser (14) relata que em países desenvolvidos, com idade variando entre 20-60 anos, aproximadamente 50% da população é seropositiva para o *H. pylori*. Alguns fatores podem ser as causas destas diferenças, como condição sócio-econômica e idade, distribuição e severidade da infecção e virulência da bactéria (9).

Apesar de não haver a preocupação epidemiológica inicial, cabe ressaltar que a amostra é de pacientes pertencentes a classe média e alta de Porto Alegre, mesmo assim, a prevalência encontrada não difere de outros países do Terceiro Mundo, como o Peru e Jordânia (14). Mesmo em países desenvolvidos, no caso, estado de Arkansas EUA, a classe baixa foi encontrada com 67% das pessoas com *H. pylori* e a classe alta demonstrou uma prevalência de 26%. (24)

O isolamento de *H. pylori* em fezes humanas por Thomas (27), em Gambia, reforça a possibilidade de transmissão oral-fecal, fato que explicaria a maior incidência em países subdesenvolvidos, onde a higiene é mais precária.

Graham (9) acredita numa correlação entre o número de *H. pylori* presentes na mucosa e o número de polimorfonucleares. Uma análise estratificada da amostra do estudo (tabela II) demonstrou que há uma tendência neste sentido, isto é, quanto mais intensa é a infestação pelo *H. pylori*, maior é a severidade do comprometimento da mucosa pela gastrite crônica antral, o que indica posição semelhante ao afirmado por aquele autor (p entre 5 e 10%). Dados mais significativos são necessários, com um número maior de sujeitos, para discutir com mais certeza esta associação.

Os mecanismos patogênicos estariam intimamente ligados a

esta associação, pois a presença do *H. pylori* e seus produtos tóxicos podem afetar a organização estrutural da barreira mucosa alterando a arquitetura gástrica. O *H. pylori* é associado com típica alteração histológica: infiltrado PMN e MN, com células epiteliais superficiais encurtadas e aumento de sua atividade nuclear e depleção da mucina epitelial (10,16), pela urease e peptidase, que pode quebrar a barreira mucosa (24). À microscopia eletrônica foi identificado o *H. pylori* no muco junto à célula, nunca no interior desta (3,28), apesar de promover alterações abaixo da membrana celular, via GM_3 , um gangliosídeo, chamado pedestal de aderência (20,30).

O *H. pylori* produz enzimas como a urease que a protege da ação ácida gástrica e como peroxidase e catalase que permite resistir à ação macrofágica (7) e estimula uma resposta imune por célula T e imunoglobulinas (21,17). É tóxico às células parietais, aumentando a permeabilidade aos íons H^+ e K^+ e assim perturba o receptor de pH luminal antral pelas células D. Esta alcalinização aumenta a liberação de gastrina, através da supressão de somatostatina, levando a um aumento da secreção do ácido gástrico (17). Não tem sido adequadamente explicado a hipocloridria que acompanha o quadro de infecção mas este mecanismo, inicialmente deve estar envolvido. Células inflamatórias atraídas e ativadas pelo *H. pylori* liberam citocinas capazes de afetar a função de células endócrinas (17).

O *H. pylori* pode afetar a motilidade gástrica antral (9,21) sendo demonstrado que as anormalidades motoras regridem após erradicação com *H. pylori* (9).

A virulência da bactéria depende, então, da capacidade de escapar das propriedades bactericidas do ácido gástrico, colonizar o epitélio, danificar as células e induzir uma reação infla -

matória. Um papel fundamental é o da urease, pois foi identificado cepa mutante de *H. pylori*, sem urease, incapaz de colonizar um animal de laboratório (21).

Outras evidências da associação entre o *H. pylori* e a gastrite crônica antral são: melhora da gastrite histológica após tratamento e a observação de voluntários que ao ingerirem o *H. pylori* demonstraram sintomas e gastrite histológica (9,16) descartando o *H. pylori* como simples comensal, pois sua prevalência é baixa em mucosa atingida por T B C, Crohn e anemia perniciososa, por exemplo (19).

A associação entre o *H. pylori* e gastrite crônica antral é bastante evidente, mas com relação aos sintomas, há muita controvérsia. A frequência do *H. pylori* é variável em assintomáticos - 10 a 60% (9,14,21) e a erradicação do *H. pylori* nem sempre aliviam os sintomas (14). Ao fazer uma análise exploratória dos 78 pacientes com gastrite crônica antral, conforme tabela III, foi demonstrado que 63 tinham dor abdominal como principal sintomatologia entre outras. Por outro lado, não foi possível provar a associação entre o *H. pylori* e dor abdominal (Fischer bi-caudal $p=0,2129$). Dados mais significativos com um maior número de sujeitos é necessário para esclarecer esta questão.

Com relação ao sexo, a associação entre o *H. pylori* e gastrite crônica antral, na amostra estudada persistiu ($p=0,0000..$) o que é compatível com os relatos da literatura, onde não há diferenças entre sexo masculino e feminino (8,14).

Por outro lado, crianças com menos de 19 meses de idade, em Gambia eram soropositivas para o *H. pylori* em 15% e entre 40 e 60 meses de idade a soropositividade era acima de 46%. Em países desenvolvidos a soropositividade varia de 1 a 5% (24). É relata-

do que a prevalência do *H. pylori* cresce a medida que a faixa etária também cresce (21,24). A estratificação da amostra em 3 categorias, conforme mostra a tabela IV - não permitiu descartar que a associação entre o *H. pylori* e gastrite crônica antral seja ao acaso, controlando-se pela idade. No entanto, há nítida tendência ao observar que há maior prevalência da infestação *H. pylori* nos grupos de maior faixa etária.

O redimensionamento das gastrites ocorrido em 1990 em Sydney, na Austrália e a busca por uma nova resposta na etiologia do câncer gástrico (8,12,19,20), além das pesquisas dos mecanismos patogênicos e de tratamento, por si, respondem sobre a importância da discussão em torno do *Helicobacter pylori*, e este trabalho é apenas um começo, pois como relata Claude Bernard "Muitas vezes, aquilo que nós pensamos que conhecemos, é o que interfere com nosso progresso" (1).

CONCLUSÃO

A análise dos dados apresentados, segundo os critérios utilizados neste trabalho, permite concluir sobre a importância da investigação endoscópica e histológica dos pacientes sintomáticos que, visando um adequado diagnóstico do **Helicobacter pylori** e da gastrite crônica antral, evidenciam sua forte associação.

A continuação deste trabalho e a rotinização da investigação endoscópica e histológica poderá diminuir as dúvidas aqui não esclarecidas.

RESUMO

A prevalência do *H. pylori* e da gastrite crônica antral em 101 pacientes sintomáticos submetidos consecutivamente à investigação endoscópica e histológica entre 1989 e 1991 é analisada.

As biópsias dos 101 pacientes foram avaliadas histologicamente e descritas conforme a Classificação de Sydney, Austrália. Os pacientes foram observados quanto à sintomatologia, sexo e idade. Aspectos sócio-econômicos foram somente comentados.

Dos 78 pacientes com gastrite crônica antral, 57 apresentavam infestação pelo *H. pylori* e 21 não demonstravam o *H. pylori*.

Não ocorreu nenhum caso de *H. pylori* nos 23 pacientes sem alteração de mucosa compatível com gastrite crônica antral.....
($p= 0,00001$).

A sintomatologia, sexo e idade não interferiram com a associação.

Estes dados permitem demonstrar forte associação entre gastrite crônica antral e *H. pylori*.

SUMMARY

Helicobacter pylori's prevalence and chronic antral gastritis is analysed consecutively in 101 symptomatic patients with endoscopic and histological investigation from 1989 to 1991.

The biopsy of 101 patients were submitted to histological evaluation and described under Sydney Classification, Australia. The patients were observed concerning the symptomatology, sex and age. The social and economical aspects were only mentioned.

From 78 patients with chronic antral gastritis, 57 were infected by *H. pylori* and in 21 this didn't happen. In 23 patients without mucosal alteration compatible with chronic antral gastritis, the presence of *H. pylori* wasn't found ($p= 0,00001$).

The symptomatology, sex and age didn't interfere with the described association.

These data allow to demonstrate the strong association between chronic antral gastritis and *H. pylori*.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - ABRAMOVICH, M.P. & SCHMAEDEÇKE, A.A. Gastrite Crônica inespecífica - Uma apreciação. In: Borba Jr., Oséas. Gastroenterologia. Rio de Janeiro, Medsi - Ed. Médica e Científica Ltda., 1986.
- 2 - AZEVEDO, M.B. Comunicação pessoal.
- 3 - BARTLETT, J. Campylobacter pylori: fact or fancy? Gastroenterology, 1988. 94: 229-238.
- 4 - CASTRO, L.P. et alii. Sistema Sydney: Uma nova classificação das gastrites. GED, Jul/Set 1991. 10 (3):75 - 82.
- 5 - CHÈTRIT, P. Helicobacter pylori et maladie ulcereuse: le concept de Gastrite bactérienne. La Presse Médicale, 1990. 19 (27): 1289.
- 6 - CHITTA JALHE, R.S. et alii. Effect of increasing Helicobacter pylori ammonia production by urea infusion on plasma gastrin concentrations. Gut, 1991. 32 (1): 21-24.
- 7 - COELHO, L.G.V. Helicobacter pylori. História e meios diagnósticos. Jornal Brasileiro de Medicina, 1991. 60 (5): 15-26.
- 8 - CORREA, P. Is gastric carcinoma an infectious disease? The New England Journal of Medicine, 1991. 325 (16): 1170-1171.
- 9 - GRAHAM, D.Y. & KLEIN, P.D. Campylobacter pyloridis gastritis: The past, the present, and speculations about the future. The American Journal of Gastroenterology, 1987, 82 (4): 283 - 286.
- 10 - HAYASHI, N. et alii. Different effect of Helicobacter pylori on the human gastric antral and body mucosal intracellular mucin. Scand J. Gastroenterol, 1990, 25 (10): 997 - 1003.
- 11 - HENDRIX, T.R. & KALLOO, A. Chronic gastritis in: BAYLESS; - Current Therapy in Gastroenterology and Liver Disease - 3 Toronto, B.C. Decker Inc., 1990.
- 12 - KANG, J.Y. et alii. Age of onset of symptoms in duodenal and gastric ulcer. Gut, 1990. 31 (8): 854 - 857.

- 13 - KANG, J.Y. et alii. Helicobacter pylori and gastritis in patients with peptic ulcer and non-ulcer dyspepsia: ethnic differences in Singapore. Gut, 1990. 31 (8): 850-853.
- 14 - LATIF, A.H. et alii. Helicobacter pylori: a jordanian study. Postgrad. Med. J., 1991. 67: 994 - 998.
- 15 - MAAROOS, H.I. et alii. The occurrence and extent of Helicobacter pylori colonization and antral and body gastritis profiles in an Estonian population sample. Scand. J. Gastroenterol., 1990. 25 (10): 1010 - 1027.
- 16 - MC NULTY, C.A.M. The treatment of Campylobacter-associated gastritis. The American Journal of Gastroenterology, 1987. 82 (3): 245 - 247.
- 17 - MOSS, S.F. et alii. Effect of Helicobacter pylori on gastric somatostatin in duodenal ulcer disease. The Lancet, 1992. 340 (8825): 930 - 932.
- 18 - NEWMAN, L.J. et alii. Helicobacter pylori - related gastro - duodenal disease in children. Dig. Dis. Sciences, 1990, 35 (1): 993 - 997.
- 19 - NOMURA, A. et alii. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese americans in Hawaii. The New England Journal of Medicine, 1991. 325 (16): 1132 - 1136.
- 20 - PARSONNET, J. et alii. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. The New England Journal of Medicine, 1991. 325 (16): 1127 - 1131.
- 21 - PETERSON, W.L. Helicobacter pylori and peptic ulcer disease. The New England Journal of Medicine, 1991. 324 (15): 1043 a 1048.
- 22 - SITAS, F. et alii. Helicobacter pylori infection rates in relation to age and social class in a population of Welshmen. Gut, 1991. 32 (1): 25 - 28.
- 23 - SOIBELMAN, M. Comunicação Social.
- 24 - SULLIVAN, P.B. & THOMAS, J.E. Helicobacter pylori in children. Postgrad. Med. J., 1991. 67: 330 - 333.
- 25 - TATSUDA, M. et alii. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of Helicobacter pylori by cefixime. Gut, 1990. 31: 973 - 976.
- 26 - THEN. M.; WEE, A. & KANG, J.Y. Helicobacter Pylori and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia and tumour histology. Gut, 1992. 33: 1029 - 1032.
- 27 - THOMAS, J.E. et alii. Isolation of Helicobacter pylori from human faeces. The Lancet, 1992. 340 (8829): 1194 - 1195.

- 28 - THOMSEN, L.L. et alii. Relation of Helicobacter pylori to the human gastric mucosa in chronic gastritis of the antrum. Gut, 1990. 31 (11): 1230 - 1236.
- 29 - TYTGAT, G.N. J. & RAUWS, E.A.J. Campylobacter Pylori and its role in peptic ulcer disease. In: Peptic Ulcer Disease. Gastroenterology Clinics of North America, 1990. 19 (1): 183 - 196.
- 30 - TYTGAT, G.N.J. et alii. Helicobacter pylori: causal agent in peptic ulcer disease? In: H. pylori in peptic ulcer disease. Working Party Reports, 1990. 36 - 45.
- 31 - WAGNER, E.M. Notas de aula bioestatística. UFRGS, junho 1988.