

INSTITUTO PRESBITERIANO MACKENZIE
FACULDADE EVANGÉLICA MACKENZIE DO PARANÁ
INSTITUTO DE PESQUISAS MÉDICAS – IPEM

MATHEUS DEGIOVANI

**A RELAÇÃO ENTRE O HELICOBACTER PYLORI E AS PEQUENAS
EPITELIZAÇÕES COLUNARES DO ESÔFAGO DISTAL COM OU SEM
METAPLASIA INTESTINAL**

CURITIBA
2019

MATHEUS DEGIOVANI

**A RELAÇÃO ENTRE O HELICOBACTER PYLORI E AS PEQUENAS
EPITELIZAÇÕES COLUNARES DO ESÔFAGO DISTAL COM OU SEM
METAPLASIA INTESTINAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná como requisito parcial para a obtenção do grau acadêmico de Mestre.

Orientadora: Profa. Dra. Carmem Australia Paredes
Marcondes Ribas

Coordenador: Prof. Dr. Osvaldo Malafaia

CURITIBA
2019

*Dedico este trabalho à minha esposa Fabíola
e aos meus filhos Otávio e Amanda pelo apoio, compreensão e paciência.*

*“O pouco com Deus é muito
e o muito sem Deus é nada”*

Zeca Pagodinho

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha esposa Fabíola por ter me apoiado desde o início desse caminho, e que com amor, paciência e dedicação me auxiliou na sua conclusão. Sem o seu apoio esse mestrado nem teria se iniciado.

Aos meus filhos pela paciência e compreensão diante de minha ausência.

Agradeço aos meus pais que desde sempre me instruíram à dedicação aos estudos e apoiaram na realização de meus sonhos.

Aos meus irmãos que me incentivam através do encorajamento.

Agradeço ao meu tio, chefe e amigo Prof. Artur Adolfo Parada que com sua infinita experiência e sabedoria me auxiliou e me apoiou em todas as etapas de formação desse projeto.

Agradeço a minha orientadora Prof. Dra. Carmem Austrália Paredes Marcondes Ribas, por seu apoio, sabedoria, correções e incentivos responsáveis por esse trabalho.

Ao Prof. Dr. Osvaldo Malafaia por todos os anos de dedicação à Pós-Graduação que me permitiram hoje realizar esse mestrado.

Aos pacientes que confiaram no meu trabalho e me deixaram realizar esse estudo.

Ao IPEM e a todos os professores que nos deram o apoio necessário à realização deste grupo de pós-graduandos

A CAPES, pelo apoio à pesquisa científica em todo território Nacional.

A nossa turma de mestrandos pelo incentivo, amizade e convivência.

E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização e divulgação deste trabalho.

RESUMO

Introdução: A presença de metaplasia intestinal no esôfago distal (esôfago de Barrett) é importante doença precursora do adenocarcinoma. O conhecimento sobre os fatores de risco e o processo pelo qual o Barrett se desenvolve é de suma importância e o *H.pylori* pode contribuir para esse desenvolvimento. **Objetivo:** Analisar o impacto do *H.pylori* na mucosa gástrica sobre as metaplasias intestinais no esôfago distal em áreas de epitelização colunar menores que 10 mm de extensão, estratificado para gênero e idade. **Método:** Estudo retrospectivo com inclusão de 373 pacientes consecutivos, com diagnóstico de epitélio colunar no esôfago distal. Em todos foram pesquisados o *H.pylori* por dois métodos (urease e histológico) e aplicados os fatores de exclusão e inclusão. Dividiu-se em dois grupos: o primeiro agregando os pacientes sem diagnóstico histológico de esôfago de Barrett (235 - 63%) e o segundo comportando os com diagnóstico histológico de esôfago de Barrett (138 - 37%). **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os portadores ou não do *H.pylori* em relação à probabilidade de ter metaplasia intestinal ($p=0,587$). Quando relacionado ao grupo geral, houve associação inversa entre a bactéria e a epitelização colunar em esôfago distal. Idade ($p=0,031$), gênero ($p=0,013$) e *H.pylori* ($p=0,613$) quando relacionados juntos à metaplasia intestinal não mostraram relação significativa. Isoladamente, quando relacionados idade e gênero, independente do *H.pylori*, surgiram resultados confirmando que pacientes de idade mais avançada e mulheres apresentam maior incidência de metaplasia intestinal (esôfago de Barrett). **Conclusão:** Existe uma relação inversa entre o *H.Pylori* e as ECED, independente da presença ou não de metaplasia intestinal. Já em relação à idade e gênero, independente do *H.pylori*, nota-se que em mulheres e quanto maior for a idade dos indivíduos, há aumento no número de casos com metaplasia intestinal no esôfago distal.

Palavras chaves: esôfago de Barrett, *Helicobacter pylori*, metaplasia intestinal.

ABSTRAT

Introduction: The presence of intestinal metaplasia in the distal esophagus (Barrett's esophagus) is an important precursor of adenocarcinoma. Knowledge of the risk factors and the process by which the Barrett develops is very importance and *H.pylori* can contribute to this development. **Objective:** To analyze the impact of *H. pylori* in the gastric mucosa of intestinal metaplasia in the distal esophagus in areas of columnar epithelialization smaller than 10 mm in length, stratified for gender and age. **Method:** A retrospective study in which were included 373 consecutive patients diagnosed with columnar epithelium in the distal esophagus. In all it was searched the *H.pylori* by two methods (urease and histology) and applied the inclusion and exclusion factors. It is divided into two groups: the first adding patients without histological diagnosis of Barrett's esophagus (235-63%) and the second comprising the histologically diagnosed with Barrett's esophagus (138-37%). **Results:** There was no significant difference between the carriers of *H. pylori* or not in relation to the likelihood of having intestinal metaplasia ($p = 0.587$). When related to the general group, there was an inverse association between the bacteria and the columnar epithelialization in the distal esophagus. Age ($p = 0.031$), gender ($p = 0.013$) and *H. pylori* ($p = 0.613$) when connected together to intestinal metaplasia showed no significant relationship. In isolation; when related age and gender, regardless of *H. pylori* emerged results confirming that older patients and women have a higher incidence of intestinal metaplasia (Barrett's esophagus). **Conclusion:** The presence or absence of intestinal metaplasia of distal esophagus when related to *H. pylori* in the gastric mucosa, is not significant. In relation to age and gender, regardless of *H.pylori*, we note that in women and the greater the age of the individuals, there is an increase in the number of cases with intestinal metaplasia in the distal esophagus.

Key Words: Barrett's esophagus, Helicobacter pylori, intestinal metaplasia.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Evolução morfológica da transição esôfago-gástrica causada pela DRGE.....	13
Figura 2 - Morfologia do <i>H.pylori</i>	15
Figura 3 - Aspecto esquemático da aderência do <i>H.pylori</i> na mucosa gástrica.....	16
Figura 4 - Fatores de virulência do <i>H.pylori</i>	17
Algoritmo 1 – <i>H.pylori</i> x DRGE.....	18
Figura 5 - Representação esquemática dos locais de coleta das biópsias.....	27
Figura 6 - Teste da urease / positivo e negativo.....	27
Figura 7 - Pinça de biópsia endoscópica.....	28
Figura 8 - Processadora Pentax i scan e tubo gástrico.....	29
Figura 9 - Epitelização colunar com cromoscopia digital, ácido acético.....	30
Figura 10 - Biópsias direcionadas com ácido acético, cromoscopia digital.....	31

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

Tabela 1 - Dados relacionando o <i>H.pylori</i> e metaplasia intestinal.....	33
Tabela 2 - Dados relacionados à idade.....	34
Tabela 3 - Dados relacionados ao gênero.....	35
Tabela 4 - Dados estatísticos entre as associações dos fatores de risco para metaplasia intestinal.....	36
Gráfico 1 - Idade x Metaplasia intestinal.....	34
Gráfico 2 - Metaplasia intestinal x Gênero.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

EB – Esôfago de Barrett

ECED – Epitelização colunar em esôfago distal

H.pylori– *Helicobacter pylori*.

DRGE – Doença do refluxo gastro-esofágico.

IC – Intervalo de confiança

OR - *Odds Ratio*

RGE – Refluxo gastro-esofágico

MI – Metaplasia Intestinal

SOBED – Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	12
1.1 OBJETIVO.....	14
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
2.1 O HELICOBACTER PYLORI.....	15
2.2 A RELAÇÃO DO <i>H. PYLORI</i> COM AS PATOLOGIAS ESOFÁGICAS.....	17
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	26
3.1 AMOSTRA.....	26
3.2 PREPARO PARA EXAME DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA.....	28
3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E INCLUSÃO.....	30
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	31
4. RESULTADOS.....	33
5. DISCUSSÃO.....	37
6. CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS.....	42
ANEXO CARTA APROVAÇÃO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA	48

1 INTRODUÇÃO

Na década de 80, Barry Marshall e Robin Warren isolaram pela primeira vez bactérias em amostras de biópsias gástricas. Baseando-se na aparência curva, gram-negativa desse microorganismo, os pesquisadores utilizaram como metodologia para seu isolamento, a mesma técnica utilizada para o *Campylobacter*. Envolveu a inoculação da amostra de biópsia em meio seletivo e a incubação das culturas em condições microaeróbica. Assim em 1982 Warren e Marshall isolaram, pela primeira vez, a bactéria *Helicobacter pylori* (*H.pylori*), o que lhes rendeu o prêmio nobel de Medicina em 2005 (MARSHALL; WARREN, 1984).

Desde então, fortes evidências têm indicado que a infecção por esse micro-organismo tem importante papel na patogênese de doenças do aparelho digestivo.

Dentre essas doenças, encontra-se o adenocarcinoma de esôfago. Sua incidência tem aumentado ao longo de três décadas em países desenvolvidos, enquanto a taxa de sobrevivência em cinco anos continua baixa (EL-SERAG et al., 2002; TORRE et al., 2015). Existem fatores precursores para o seu desenvolvimento sendo um dos principais o esôfago de Barrett (EB), cuja incidência é consideravelmente alta em relação aos outros precursores de malignidade nas populações ocidentais (BOSETTI et al., 2008; BROWN; DEVESA; CHOW, 2008).

O EB recebe esse nome em homenagem ao Dr. Norman Rupert Barrett, cirurgião australiano que atuou no Hospital de St. Thomas no Reino Unido. Foi um dos pioneiros a descrever e estudar essa doença em 1957, apesar de não ter sido o primeiro a descrever essa condição que leva o seu nome (EDISON; AGHA; CAMM, 2013).

Na escola americana, é considerado EB quando da presença de mucosa tipo gástrica sobre o esôfago (deslocamento proximal da junção escamocolunar em relação à junção esofagogástrica), cujas biópsias façam o diagnóstico de metaplasia intestinal, ou seja, a presença de células caliciformes no estudo anátomo-patológico (SPLITTGERBER; VELANOVICH, 2015).

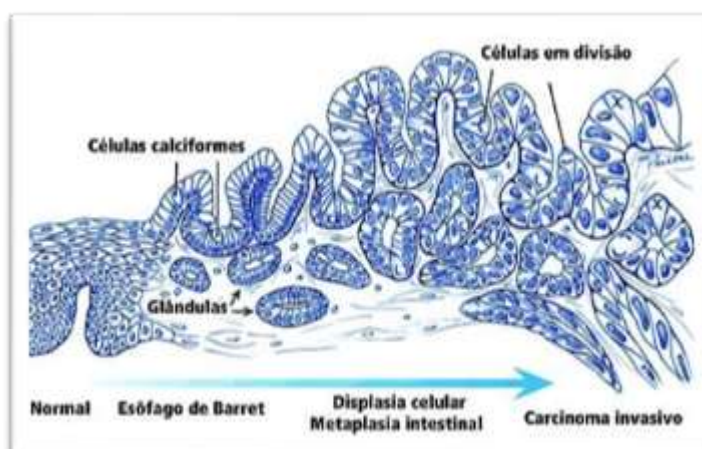
Já as sociedades britânicas e japonesas de gastroenterologia o definem pela presença de epitélio colunar em áreas de mucosa esofágica, não tendo a

necessidade de células calciformes para o seu diagnóstico. Afirmam que o epitélio de Barrett sem metaplasia intestinal encontra-se “biologicamente intestinalizado” e apresenta alterações moleculares similares às daquelas do epitélio de Barrett com células calciformes (FITZGERALD et al., 2014).

Pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED), o diagnóstico de EB é feito através de endoscopia com biópsia da zona aparentando ser epitélio gástrico no esôfago distal (epitelização colunar). Para confirmação de EB é necessária a presença de metaplasia intestinal à biópsia. As biópsias endoscópicas não devem ser feitas na vigência de esofagite ativa (erosões), pois estas podem esconder um EB sob as erosões ou a inflamação pode mimetizar displasia, alternando o diagnóstico anatomopatológico.

A relação entre o *H.pylori* e as patologias relacionadas ao refluxo ácido esofágico é incerta. Atualmente preconiza-se que a presença dessa bactéria na mucosa gástrica pode desencadear um efeito protetor para os portadores da DRGE, tanto para as esofagites quanto no desenvolvimento do EB e por consequência o adenocarcinoma esofágico. Isso se deve ao fato da colonização gástrica pelo *H.pylori* diminuir a secreção de ácido no estômago, levando a diminuição do refluxo ácido gastro-esofágico (HENRIK SIMÁN et al., 2001; KUSTERS et al., 2006) (Figura 1)

Figura 1: Evolução morfológica da transição esôfago-gástrica causada pela DRGE.



Fonte: Medicina geriátrica, 2017

1.1 OBJETIVO

- a) Relacionar a infecção gástrica pelo *H.pylori* com as áreas de epitelação colunar do esôfago distal, menores que 10 mm de extensão, com ou sem metaplasia intestinal.
- b) Relacionar a presença de metaplasia intestinal à idade e ao gênero da população em estudo.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 O HELICOBACTER PYLORI

A morfologia do *H.pylori* é homogênia, apresentando-se com estrutura encurvada ou espiralada, superfície lisa e extremidades arredondadas, móvel, não-esporulada e microaerófila. Mede aproximadamente 0,5 μm a 0,1 μm de largura e 3 μm de comprimento, possuindo de quatro a seis flagelos embainhados e bulbos terminais nas extremidades lisas (Figura 1).

Figura 2: Morfologia do *H.pylori*.



Fonte: Adaptado de Department of sensory and cognitive physiology; infoescola, 2017

Essa bactéria possui capacidade excepcional de aderência e é adaptada para colonizar a mucosa gástrica. A resistência ao ácido clorídrico é de vital importância para sua patogênese. Isso se deve à presença da enzima “Uréase” atuando na hidrólise da uréia, presente em condições fisiológicas no suco gástrico, levando à produção de amônia. Esta atua como receptor de íons H^+ , gerando PH neutro no

interior da bactéria, o que confere ao *H.pylori* resistência à acidez gástrica (Figuras 2 e 3) (LADEIRA; SALVADORI; RODRIGUES, 2003).

Figura 3: *Helicobacter pylori* e sua aderência na mucosa gástrica



Fonte: Adaptado de Criptomundo; Infoescola; Medicinanet, 2017

Legenda: A) Aspecto microscópico do *H.pylori* na mucosa gástrica. B) Fluorescência do *H.pylori* na mucosa gástrica; C e D) imagens esquemáticas do *H.pylori* na mucosa gástrica.

A infecção pelo *H.pylori* induz à inflamação persistente na mucosa gástrica causando diferentes lesões orgânicas no aparelho digestivo. Os fatores determinantes dessas diferentes patologias incluem a intensidade e a distribuição da inflamação induzida pela bactéria na mucosa gástrica. Evidências demonstram que cepas do *H.pylori* apresentam diversidade genotípica, cujos produtos acionam o processo inflamatório do hospedeiro, resultando em diferentes destinos patológicos. Cepas *H.pylori* com a ilha de patogenicidade *cag* (*Cag A* +) e *Vac A*, induzem resposta inflamatória mais intensa, aumentando o risco para o desenvolvimento das doenças relacionadas a essa bactéria (Figura 4).

Figura 4: Fatores de virulência do *H.pylori*.



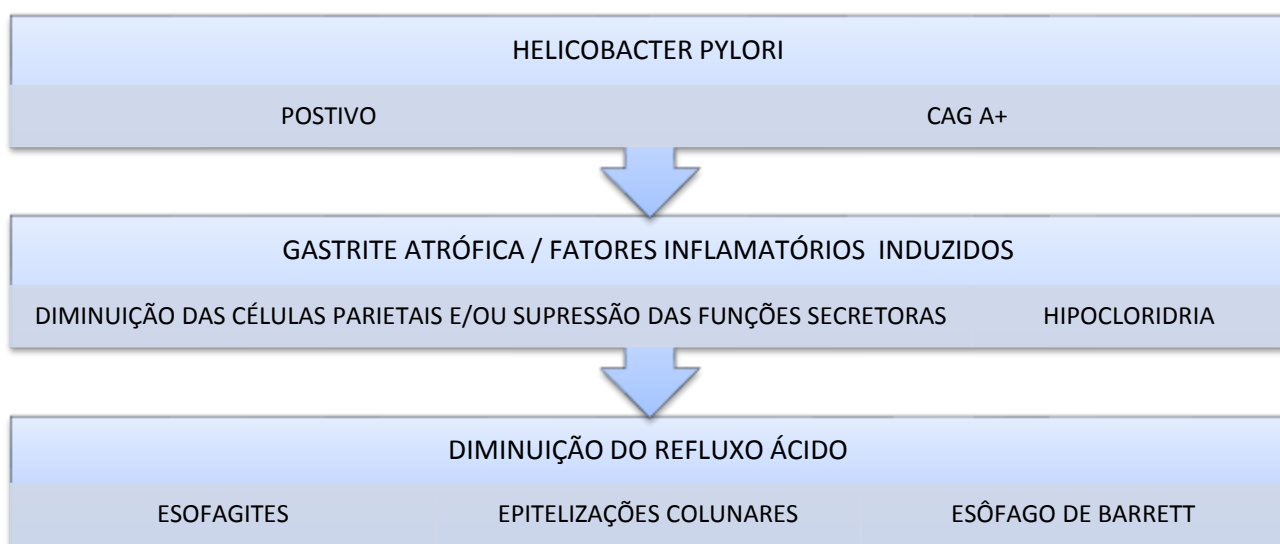
Fonte: pt.slideshare.net/wao, 2017

2.2 A RELAÇÃO DO *H. PYLORI* COM AS PATOLOGIAS ESOFÁGICAS

Existem várias constatações mostrando a relação entre o *H.pylori* e as patologias do esôfago distal, relacionadas a DRGE, protetivas ou não. Postula-se que a hipótese do efeito protetor do *H.pylori* sobre o EB se deve à diminuição do aporte ácido no estômago, devido ao processo inflamatório induzido por essa bactéria, levando a hipocloridria. Isso se deve ou pela ação dos fatores inflamatórios locais, como as citocinas, incluindo a interleucina-1 β (IL - 1 β), exercendo forte efeito supressor sobre a função das células parietais, ou pela atrofia da mucosa gástrica com a destruição dessas células. Diante dessas hipóteses, independentes ou não,

há uma diminuição dos efeitos prejudiciais do refluxo ácido gástrico no esôfago, evitando as esofagites e consequentemente as epitelizações colunares no esôfago distal, sobre as quais poder-se-ão ou não desenvolver o EB (BLASER, 2008; JONES et al., 2003; KUSTERS et al., 2006; SPLITTGERBER; VELANOVICH, 2015) (Algoritmo 1)

Algoritmo 1 – H.pylori x DRGE



Fonte: O autor (2017).

Partindo desse pressuposto, Weston em 2000, realizou um estudo prospectivo para avaliar a prevalência da infecção gástrica pelo *H.pylori* em dois grupos de pacientes: um com EB isolado e outro com EB complicado com displasia ou adenocarcinoma propriamente dito. Ambos foram comparados a pacientes portadores da doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE), formando o grupo controle. Incluíram no estudo 289 pacientes com EB e 217 com DRGE. O *H.pylori* foi encontrado em 95 / 289 (32,9%) dos pacientes com EB comparado a 96 / 217

(44,2%) dos pacientes com DRGE (controles). Dos 289 pacientes com EB, 47 tinham displasia de baixo grau e/ou displasia indefinida; 14 displasia de alto grau; e 20 apresentaram EB com adenocarcinoma. Quando relacionado o EB ao *H.pylori*, de acordo com os subgrupos, a prevalência de *H.pylori* foi significativamente menor para pacientes com displasia de alto grau (14,3%) e adenocarcinoma (15,0%), quando comparado ao grupo controle (44,2%), ao EB isolado (35,1%) e ao EB com displasia de baixo grau (36,2%) ($p=0,016$). Concluiu-se que o *H.pylori* poderia ter um efeito protetor contra o desenvolvimento do adenocarcinoma no EB (WESTON et al., 2000).

Vaezi em 2000, com o objetivo de avaliar a prevalência do *H.pylori* nos pacientes com DRGE, incluindo os portadores de EB, dividiu os 251 pacientes desse estudo em três subgrupos: controles (DRGE isolada); EB curto e EB longo. Todos os pacientes foram submetidos à endoscopia com biópsias e sorologia para a pesquisa do *H.pylori*. A prevalência geral de infecção foi de 35% (IC95%: 29,5 a 41,4%). A colonização pela bactéria foi significativamente mais prevalente nos pacientes do grupo controle (11/25, 44%), em comparação aos pacientes com EB curto (2/10, 20%) e EB longo (0/18, 0%). Os pacientes com EB apresentaram menor probabilidade de estarem colonizados pelo *H.pylori*, quando comparado ao grupo controle (OR 0,27; IC95% 0,11 a 0,67, $p=0,004$). Concluiu-se que a colonização gástrica por *H.pylori* pode ser protetora para o EB, tanto curto, quanto longo e suas complicações. Observou-se também que quando a colonização pelo *H.pylori* é pela estirpe cagA, esse relação é ainda mais significativa (VAEZI et al., 2000).

Loffeld et al, em 2000, com a hipótese de que a colonização gástrica pelo *H.pylori* teria efeito protetor para a DRGE e suas complicações, realizou um estudo, tipo caso controle, onde foram estudados dois grupos de pacientes: um com esofagite de refluxo e outro com portadores do EB. O *H.pylori* foi pesquisado em todos os pacientes através de biópsias gástricas e sorologia, detectando-o em 42% (310 casos). Dos 736 pacientes estudados, o grupo de DRGE (35,5% / 262 casos) foi formado através da soma dos pacientes com os seguintes diagnósticos: esofagite (118), EB (36) e hérnia de hiato (108). O grupo controle formou-se pelos pacientes que não apresentaram sinais ou sintomas de DRGE (61,6% / 454 casos). Foram

excluídos 20 pacientes com diagnóstico de câncer ou no esôfago ou no estômago. Os 262 pacientes com DRGE apresentaram prevalência significativamente menor de *H.pylori* (34,9%) do que os 454 controles (54,6%, $p < 0,01$). A colonização com cepas cagA(+) foi detectada em 59% no grupo controle versus 35% no grupo refluxo ($p < 0,001$). Assim, pacientes com DRGE (esofagite e EB) têm uma prevalência significativamente menor de colonização por *H.pylori* do que os controles, principalmente quando a cepa do *H.pylori* é a do tipo cagA, sugerindo uma ação protetora do *H.pylori* em relação a DRGE e suas complicações (LOFFELD et al., 2000).

Lord et al em 2000, num estudo caso controle, estudou a importância da infecção por *H.pylori* no desenvolvimento do EB e suas complicações. O grupo formado pelos portadores de ECED com EB e complicações (n= 130, sendo 123 homens, 07 mulheres e média de idade 61,2 anos) foi classificado de acordo com o grau da lesão patológica esofágica: EB (88); EB com displasia de baixo grau (5); indefinido para displasia (4) e adenocarcinoma no EB (33). Neste grupo, a pesquisa do *H.pylori*, foi realizada em 91 casos, sendo positivo em 15 (16,5%). O grupo controle (n=214) consistiu-se de pacientes sintomáticos, porém sem ECED e suas complicações (122 homens / 92 mulheres, idade média 57,2 anos). Neste grupo, a pesquisa do *H.pylori* foi realizada em todos, sendo positivo em 67 (31,3%). Assim, a infecção gástrica pelo *H.pylori* foi significativamente menos prevalente em pacientes do grupo dos pacientes com EB e suas complicações em relação ao grupo controle (15/91, 16,5% - 67/214, 31,3% respectivamente), sugerindo um efeito protetor da infecção gástrica pelo *H.pylori* em relação ao desenvolvimento da ECED, com EB e suas complicações (LORD et al., 2000).

Raghunath, em 2003, realizou uma revisão sistemática para determinar a prevalência do *H.pylori* nos pacientes com a DRGE e a relação entre ambos. Nos 20 estudos incluídos no trabalho, observou-se heterogeneidade substancial entre eles, sendo a localização geográfica um fator importante nessa relação (*H.pylori* X DRGE). A prevalência média de infecção por *H.pylori* em pacientes com DRGE foi de 38% (IC: 20 - 82%), em comparação a 49,5% (IC: 29 - 75,6%) no grupo controle. Percebeu-se uma prevalência muito menor de *H.pylori* em pacientes com DRGE em

estudos do extremo oriente, apesar de uma maior prevalência geral da infecção, quando comparado a Europa ocidental e América do norte. A estimativa combinada de OR para prevalência de *H.pylori* na DRGE foi de 0,6 (IC95%: 0,47 a 0,78), indicando uma menor prevalência dessa infecção em pacientes com DRGE (RAGHUNATH et al., 2003).

Zhang et al, em 2004, escreveu sobre a relação entre a infecção gástrica pelo *H.pylori* com o EB e a DRGE na China. Os pacientes portadores de EB, foram divididos em dois grupos: ECED maior ou igual a 3,0 cm (grupo A) e ECED menor que 3,0 cm (Grupo B). Em todos foram realizadas biópsias para o diagnóstico de EB e para a pesquisa do *H.pylori*, sendo positivo em 46,93% dos casos. A prevalência de infecção por *H.pylori* no grupo A foi de 41,84% e no grupo B 48,73% ($p>0,05$). No outro grupo, nos pacientes portadores de DRGE, a prevalência do *H.pylori* se deu em ordem decrescente de acordo com os estágios de esofagite endoscópica pré-estabelecidos: I: eritema da mucosa (51,72%); II: erosões na mucosa (28,57%); III: erosão circunferencial ou ulceração na mucosa (20,68%). Concluiu-se que a infecção pelo *H.pylori* pode ter um papel protetor para a DRGE e não há relação com o EB (ZHANG et.al 2004).

De Martel et al, em 2005, estudou o risco de desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico, em pacientes portadores de EB, correlacionando a presença ou não do *H.pylori*. Durante esse seguimento, 52 pacientes portadores de EB desenvolveram adenocarcinoma esofágico. Nos indivíduos infectados pelo *H.pylori*, notou-se que a probabilidade do EB desenvolver-se em adenocarcinoma foi menor (OR 0,37, IC95% 0,16 a 0,88) quando comparado ao grupo de indivíduos não infectados, sugerindo um efeito protetor do *H.pylori* para o desenvolvimento do adenocarcinoma em pacientes com EB (DE MARTEL et al., 2005).

Ferrández et al, em 2006, desenhou um estudo caso controle testando a hipótese de que o *H.pylori* poderia proteger o desenvolvimento do EB. Estudou 104 pacientes com EB, residentes em área de alta prevalência de *H.pylori* e 213 controles. A prevalência do *H.pylori* foi maior nos pacientes com EB em comparação ao grupo controle (87,5% x 74,6%, OR 2,3, IC95%: 1,23 – 4,59). Concluiu-se que numa região onde a prevalência do *H.pylori* é maior, mostrou-se uma hipótese

contrária a testada, ou seja, a presença de *H.pylori* não reduz o risco de EB (FERRANDEZ et al., 2006).

Rokkas, em 2007, realizou uma meta-análise no intuito de explorar a relação entre a infecção por *H.pylori*, incluindo a cepa cag A, e o câncer esofágico, tanto adenocarcinoma quanto carcinoma de células escamosas (espinocelular). Na pesquisa para o adenocarcinoma, incluiu-se o fator esôfago de Barrett. Nos pacientes com adenocarcinoma, houve relações inversas nas prevalências do *H.pylori*, com ou sem a cepa cag A (OR 0,52, IC95% 0,37 a 0,73 $p < 0,001$; OR 0,51, IC95% 0,31 a 0,82 $p = 0,006$, respectivamente). De forma semelhante, nos portadores de EB, também houve relações significativas inversas para o *H.pylori*, com ou sem a cepa cag A (OR 0,64; IC95%: 0,43 a 0,94; $p = 0,025$; OR 0,39; IC95%: 0,21 a 0,76; $p = 0,005$, respectivamente). Já a infecção por essa bactéria nos pacientes com carcinoma de células escamosas (espinocelular), com ou sem a cepa cag A, não são significativas (OR 0,85; IC95%: 0,55 a 1,33; $p = 0,48$; OR 1,22; IC95%: 0,7 a 2,13, $p = 0,48$, respectivamente). Os resultados mostram uma relação inversa, estatisticamente significativa, entre a infecção pelo *H.pylori*, o adenocarcinoma esofágico e o EB, podendo sugerir um papel protetor dessa infecção diante destes diagnósticos. Ao contrário, não foi encontrada relação significativa entre a bactéria e o carcinoma espinocelular (ROKKAS et al., 2007).

Anderson et al, em 2008, em um estudo caso controle, relacionou os estágios da inflamação esofágica (esofagites, EB e adenocarcinoma) com a presença do *H.pylori* e os portadores de atrofia gástrica. Dividiram-se os grupos: controle (260), adenocarcinoma esofágico (227), EB (224) e esofagite de refluxo (230). O *H.pylori* foi pesquisado em todos os pacientes. A presença do *H.pylori* foi inversamente relacionada a todos os estágios da inflamação esofágica (adenocarcinoma (OR 0,49; IC95%: 0,31 a 0,76); EB (OR 0,35; IC95%: 0,22 a 0,56); esofagites (OR 0,42; IC95%: 0,27 a 0,65)). Nos pacientes portadores de atrofia gástrica, também houve uma relação inversa diante destas patologias esofágicas. Concluiu-se, então, que tanto para os pacientes com o *H.pylori* positivo, quanto para os portadores de atrofia gástrica, houve um risco reduzido para o desenvolvimento das patologias esofágicas em estudo.

Em outro estudo caso controle, Corley et al, em 2008, avaliou a relação da colonização gástrica pelo *H.pylori* e o EB. O teste para a pesquisa do *H.pylori* foi sorológico. Os pacientes com EB foram menos propensos a ter anticorpos para *H.pylori*, ou seja, diagnóstico negativo para essa bactéria, quando comparado ao grupo controle (OR 0,42; IC95%: 0,26-0,70). Assim, houve uma relação inversa entre os portadores de EB e a presença do *H.pylori* na mucosa gástrica. (CORLEY et al., 2008b).

Wang, em 2009, em detrimento de uma possível relação entre a infecção gástrica pelo *H.pylori* e o EB, objetivou este contexto através de uma meta-análise e revisão sistemática. Foram incluídos 12 estudos (9 tinham como controle os portadores de endoscopia normal e 3 utilizaram doadores de sangue saudáveis). De uma forma geral, não houve diferença significativa na prevalência do *H.pylori*, tanto nos portadores de EB, quanto nos grupos controle (42,9% vs. 43,9%, OR 0,74, IC 95%: 0,4 a 1,37, respectivamente). Porém, separadamente, a prevalência do *H.pylori* entre os portadores de EB, quando comparado ao grupo com endoscopia normal, significativamente menor (23,1% vs 42,7%, OR 0,5, IC95%: 0,27 a 0,93). Já, quando associado ao grupo controle de doadores de sangue saudáveis, a prevalência dessa bactéria aumentou significativamente nos pacientes com EB. (71,2% vs 48,1%, OR 2,21, IC95%: 1,07 a 4,55). Assim, apesar de importantes heterogeneidades entre os estudos, houve dois resultados conflitantes relacionando o EB e a infecção por *H.pylori*, ou seja, comparado aos portadores de endoscopia normal, foram inversamente relacionados e comparado aos doadores de sangue saudáveis, não houve relação significativa. Concluiu-se que evidências limitadas sugerem que não há associação clara entre infecção por *H.pylori* e EB, necessitando de estudos contundentes para comprovar essa relação (WANG; YUAN; HUNT, 2009).

Yaghoobi, em 2010, com o objetivo de investigar a hipótese de que a erradicação do *H.pylori* poderia aumentar o risco de refluxo gastro-esofágico (RGE) em um grupo de pacientes dispépticos, realizou uma meta-análise incluindo 12 estudos: 7 randomizados controlados e 5 de coorte. Nos randomizados, seis utilizaram o diagnóstico de esofagite erosiva como preditor do RGE e, nestes casos,

a OR para a frequência do RGE no grupo de *H.pylori* erradicado versus *H.pylori* persistente foi de 1,11 (0,81 - 1,53, $p=0,52$). Em outros cinco estudos, utilizando os sintomas como preditor do RGE, a OR para a frequência de RGE no grupo de *H.pylori* erradicado versus *H.pylori* persistente foi de 1,22 (0,89 – 1,69, $p=0,22$). Em estudo de coorte, a OR para a frequência de RGE no grupo *H.pylori* erradicado versus *H.pylori* persistente foi de 1,37 (0,89 - 2,12, $p=0,15$). Assim, concluiu-se que não houve associação entre a erradicação do *H.pylori* e o desenvolvimento de novos casos de RGE na população de pacientes dispépticos (YAGHOABI et al., 2010).

Fischbach, em 2012, realizou uma meta-análise para resumir a literatura existente sobre o efeito do *H.pylori* no EB. Assim, como nas outras meta-análises existentes sobre este tema, houve heterogeneidade óbvia entre os estudos, principalmente no quesito das diferentes localidades geográficas onde os trabalhos foram realizados e pelos vieses de seleção e informação, demonstrando uma importante variação sobre a relação entre o *H.pylori* e o EB. Incluíram 49 estudos associando o *H.pylori* ao EB e sete relacionando o *H.pylori* cag A+ ao EB. Em geral, mostraram que essa bactéria, principalmente quando presente a cepa cag A+, tenderam a ser protetoras para o desenvolvimento do EB. Quatro estudos, entre eles Corley et al 2008 e Anderson et. Al 2008, chamaram atenção por não apresentarem viés de informação e seleção óbvia, mostrando um efeito protetor significativo do *H.pylori* no EB (OR 0,46; IC95% 0,35 a 0,60) (FISCHBACH et al., 2012a).

Nesse mesmo ano, Aaron et al, num estudo caso controle realizado numa cidade da Austrália, estudou a relação entre o EB (isolado e com displasia) e a prevalência de anticorpos imunoglobulina G circulantes contra o *H.pylori* nas amostras de soro de pacientes participantes. O principal objetivo foi medir o risco relativo do EB, relacionado ao nível de anticorpos para o *H.pylori*. A prevalência geral de *H.pylori* na sorologia foi de 18% (IC 95%: 15 a 22%). A prevalência do *H.pylori* em portadores de EB isolado e EB com displasia foi de 12% (IC 95%: 8 a 15%) e 3% (IC 95%: 0 a 6%), respectivamente. Os pacientes com EB simples (OR=0,51, IC95%: 0,3 a 0,86) e EB com displasia (OR=0,1, IC95%: 0,03 a 0,33) foram significativamente menos propensos a ter anticorpos para o *H.pylori*. Assim, encontrou-se forte associação inversa entre evidências sorológicas de uma infecção

antepassada pelo *H.pylori* e o risco de EB, sugerindo que a infecção pelo *H.pylori* pode ser um fator protetor para o desenvolvimento do EB (THRIFT et al., 2012).

Fischbach, em 2014, realizou um estudo caso controle para examinar a associação entre *H.pylori* e o EB, identificando fatores que possam explicar ou modificar essa associação. Assim, foram associadas ao EB achados histológicos gástricos, que por si só causam hipocloridria, como gastrite e atrofia gástrica, assim como usuários de medicações anti-secretoras (≥ 1 x por semana). Os resultados de uma maneira geral, mostraram o *H.pylori* inversamente associado ao EB, tanto o curto ($<3,0$ cm), quanto o longo ($>3,0$ cm) (OR 0,61, IC95%: 0,37-1,01; OR 0,4, IC95%: 0,19-0,81, respectivamente). Quando acrescentado as alterações histológicas no estômago, observou-se uma relação inversa entre o *H.pylori* e o EB ainda mais forte. O OR para a associação estimada entre gastrite e o EB longo e curto foi de 0,42 (IC95%: 0,21-0,86) e 0,82 (IC 95%: 0,50-1,32), respectivamente. Da mesma forma, o OR estimado para atrofia foi de 0,65 (IC 95%: 0,34-1,26) e 0,86 (IC95%: 0,52-1,26) para o EB longo e curto, respectivamente. A mesma associação, mas não tão significativa, observou-se com as medicações anti-secretoras (OR 0,56; IC95%: 0,27-1,14) (FISCHBACH et al., 2014). Diante disso, constatou-se uma relação inversa entre o EB para com o *H.pylori* e as modificações, patológicas ou não, que causam hipocloridria gástrica.

Rubenstein, em 2014, num estudo caso controle associando o *H.pylori* com o EB, a esofagite erosiva e a pacientes com sintomas da DRGE, mostrou que o *H.pylori* tem uma forte associação inversa com o EB e esofagite erosiva OR 0,57 (IC95%: 0,33 – 0,98) / OR 0,63 (IC95% 0,39-1,01), respectivamente. Porém, quando relacionado aos pacientes com sintomas da DRGE, não houve essa mesma associação OR 0,94 (IC95% 0,57-1,55) (RUBENSTEIN et al., 2014a).

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

O estudo interposto trata-se de pesquisa retrospectiva, realizada no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil, no período entre janeiro de 2013 e janeiro de 2015, com pacientes consecutivos que realizaram endoscopia digestiva alta.

Foi utilizada a nomenclatura anatômica baseada na Terminologia Anatômica Internacional, publicada pela Sociedade Brasileira de Anatomia, filiada à Comissão Federativa de Terminologia Anatômica (Sociedade Brasileira de Anatomia, 2001).

Foram aplicadas as Normas para Apresentação de Documentos Científicos da Universidade Federal do Paraná (2015), as Normas para Referências Bibliográficas (NBR-6023) e de Abreviaturas de Títulos e Periódicos (NR-6032) da Associação Brasileira de Normas Técnicas de 2003. O projeto de pesquisa deste trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil. (Anexo 1)

Após devida formalização do projeto na Plataforma Brasil, a pesquisa recebeu o parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba/ Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba/ PR.

3.1 AMOSTRA

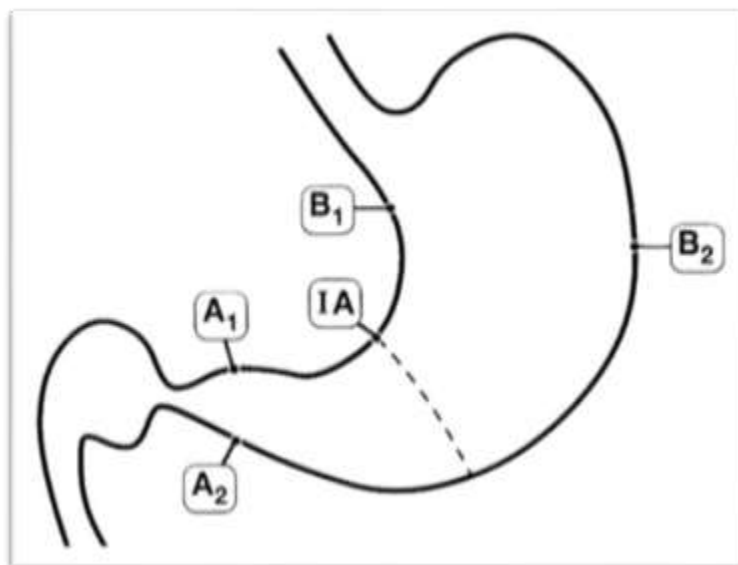
O estudo avaliou 14.894 pacientes que realizaram endoscopia no período. Foram selecionados 373 pacientes divididos em dois grupos. O primeiro com pacientes apresentando diagnóstico endoscópico de epitelização colunar, sem metaplasia intestinal (n=235), e o segundo com epitelização colunar e metaplasia intestinal (n=138). Todos foram estratificados pelo gênero e idade.

Nos dois grupos foram realizadas biópsias gástricas para pesquisa do *H.pylori* por dois métodos: histopatológico e urease.

Para a pesquisa histopatológica, as biópsias foram coletadas nos locais segundo orientação do Consenso de Houston, sendo dois fragmentos do antro junto

ao piloro, um da incisura angularis e dois do corpo gástrico (um da pequena curvatura e o outro da grande curvatura gástrica) (DIXON et al., 1996)

FIGURA 5 – Representação esquemática dos locais de coleta das biópsias.



Fonte: Dixon et al., 1996

Para a pesquisa do *H.pylori* pelo método da urease (Uretest Renylab®, MG) as biópsias foram realizadas com pelo menos dois fragmentos do antro, um da incisura angular e dois do corpo (COELHO; ZATERKA, 2005).

Figura 6: Teste da urease / positivo e negativo.



Fonte: Adaptado de Reino da endoscopia e do fígado; Renylab, 2017

As pinças utilizadas para a coleta de material foram da Boston® descartáveis e com abertura tendo a distância entre as duas conchas de 6mm. Essa medida é utilizada na medição das lesões e áreas a serem biopsiadas, de acordo com o protocolo do Serviço de Endoscopia do Hospital Nove de Julho (Figura 7).

Figura 7: pinça de biópsia endoscópica



Fonte: Adaptado de Medicalexpo, 2017

3.2 PREPARO PARA EXAME DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA

A preparação para a realização dos exames seguiu o protocolo utilizado no hospital Nove de Julho: jejum de, no mínimo, oito horas e 50 gotas de dimeticona diluído em 100 ml de água antes do exame.

Figura 8: Processadora Pentax i scan



Fonte: O autor (2017).

Os pacientes foram submetidos à videoendoscopia com aparelhos de alta definição Pentax i scan (Figura 5), utilizando-se de zoom óptico de até 2x, cromoscopia digital e ácido acético para melhor identificar as áreas de epitélio colunar e direcionar as biópsias (Figuras 6 e 7). A sedação foi realizada aos cuidados da equipe de anestesistas do Hospital, com fentanilamina 25 a 50 µg e midazolam 2-5 mg. (KAULING ALC, LOCKS GF, BRUNHARO GM, CUNHA VJL, 2010; LESLIE; STONELL, 2005). As imagens obtidas foram gravadas e salvas em banco de dados (sistema Perseus e Endox®, SP) sendo obtidas, no mínimo, 10 imagens por paciente em todos os casos.

Figura 9: Áreas de epitelição colunar em esôfago distal delimitadas com ácido acético e cromoscopia digital.



Fonte: O autor (2016)

Legenda: A. ECED magnificada com ácido acético; B. ECED magnificada com cromoscopia digital; C. ECED com ácido acético; D, E e F ECED com diferentes cromoscopias digitais; G e H. ECED com ácido acético.

3.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO E INCLUSÃO

Todos os pacientes realizaram o exame de endoscopia pela primeira vez, onde a pesquisa utilizou os seguintes critérios:

- a) Critérios de exclusão: esofagites graus B, C e D na classificação de Los Angeles (1994), biópsias inadequadas, sedação insuficiente durante o exame, tratamento prévio para *H.Pylori* e pacientes a quem a biópsia não era recomendada.

- b) Critério de inclusão: diagnóstico de epitélio colunar no esôfago distal menor que 10 mm de extensão (Figura 10).

Figura 10: Biópsias direcionadas com ácido acético e cromoscopia digital em áreas de epitélio colunar menores que 10 mm.



Fonte: O autor (2016)

Legenda: A. ECED menores que 10 mm a serem biopsiadas (ácido acético e cromoscopia digital); B, C, D e F. Delimitações das áreas a serem biopsiadas com cromoscopia digital.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis *H pylori*, gênero e MI, serão apresentadas frequências e percentuais.

Para a comparação dos grupos definidos pela presença ou não de MI, em relação à idade, será considerado o teste t de Student para amostras independentes.

Na avaliação da associação das variáveis sexo e presença de *H pylori* com a MI será utilizado o teste exato de Fisher.

Os resultados de idade serão descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios-padrão.

Para a análise multivariada de fatores associados à MI, será ajustado o modelo de regressão logística seguido do teste de Wald. Valores de $p < 0,05$ indicam significância estatística.

Os dados foram analisados como programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

4 RESULTADOS

Dos 373 casos de ECED, foram diagnosticados 138 casos (37%, IC 95%: 32,1% a 41,9%) de metaplasia intestinal e 235 casos (63%) negativos para metaplasia intestinal.

O *H.pylori* foi negativo em 337 casos (90,3%) e positivo em 36 casos (9,7%, IC 95%: 6,7% a 12,6%).

a. Avaliação da associação entre *H.pylori* e ECED.

O resultado do teste indica a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$) nessa comparação. O percentual de casos negativos é significativamente maior do que 50% (IC 95%: 87,4% a 93,3%). Existe relação inversa entre o *H.pylori* e a ECED.

b. Relação entre o *H.pylori* e a metaplasia intestinal.

Os resultados indicam que não existe diferença significativa entre pacientes portadores ou não de *H.pylori* em relação à probabilidade de ter metaplasia intestinal. Entre pacientes com *H.pylori* positivo este percentual foi de 41,67%. Esta diferença não é estatisticamente significativa (Tabela 1)

Tabela 1 - Dados relacionando o *H.pylori* à metaplasia intestinal.

metaplasia intestinal	<i>H.pylori</i>	
	Negativo	Positivo
Positivo (EB)	123 36,50%*	15 41,67%*
Negativo	214 63,50%	21 58,33%
Total	337	36

*Valor de $p=0,587$

Fonte: o autor (2016)

c. Avaliação das variáveis idade e gênero em relação ao diagnóstico de metaplasia intestinal.

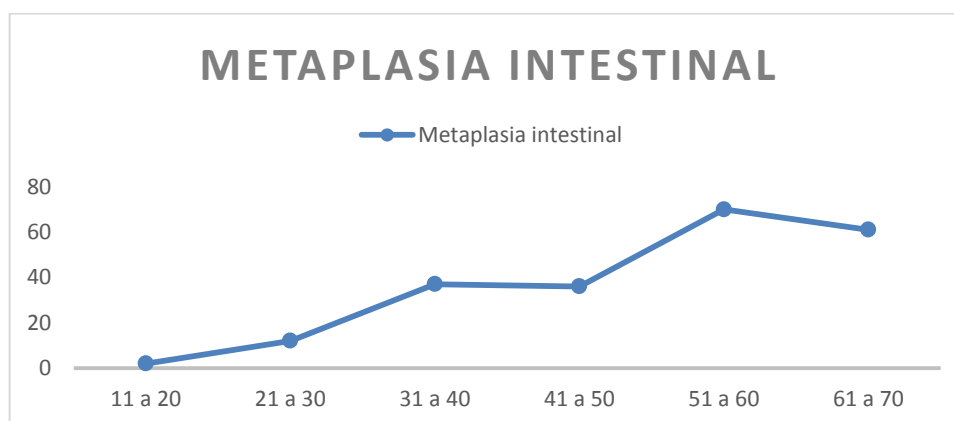
Em relação a média da idade, os resultados indicam que existe diferença significativa entre pacientes com e sem MI. Pacientes com metaplasia intestinal têm, em média, 3 a 4 anos de idade a mais do que pacientes sem esse diagnóstico (Tabela 2).

Tabela 2 - Dados relacionados à idade.

MI	Idade						Valor de p*
	n	Média	Mediana	Mínimo	Máximo	Desvio-padrão	
Não	235	50,3	52,0	16,0	89,0	14,4	0,025
Sim	138	53,7	56,0	16,0	88,0	13,6	

*Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$
 Fonte: o autor (2016)

Gráfico 1: Idade x MI



Fonte: o autor (2016)

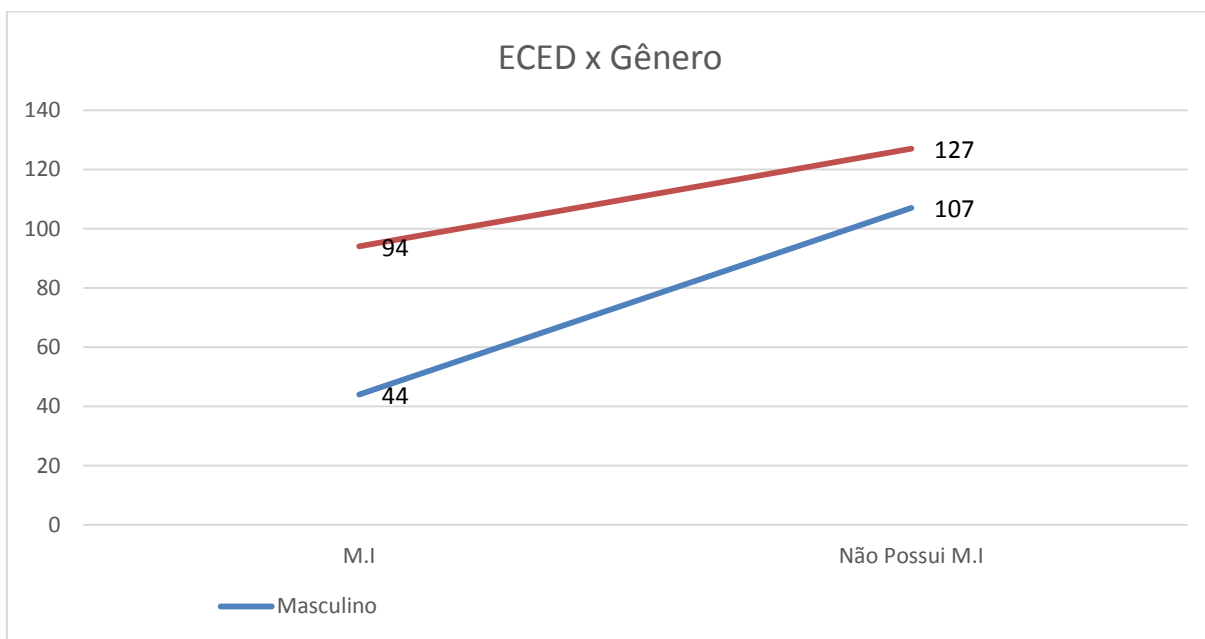
Em relação ao sexo, os resultados indicam que existe diferença significativa na probabilidade de diagnosticar metaplasia intestinal. Mulheres apresentam maior probabilidade do diagnóstico do que os homens (Tabela 3).

Tabela 3 -Dados relacionados ao gênero.

Metaplasia intestinal	Gênero	
	Masculino	Feminino
Positivo	44 29,14%*	94 42,53%*
Negativo	107 70,86%	127 57,47%
Total	151	221

*Valor de $p=0,009$
Fonte: o autor (2016)

Gráfico 2: MI x Gênero



Fonte: o autor (2016)

d. Análise multivariada

Para avaliar o efeito da presença de *H.pylori* sobre a probabilidade de se ter MI, no gênero e idade, ajustou-se modelo de regressão logística. Os resultados indicam que, ajustando-se para idade e gênero, não foram encontradas associações significativas entre *H.pylori* e metaplasia intestinal (Tabela 4).

Tabela 4 -Dados estatísticos entre as associações dos fatores de risco para metaplasia intestinal.

Variável	Valor de p	OR (IC95%)
Idade	0,031	1,017 (1,001 a 1,033)
Gênero	0,013	1,76 (1,13 - 2,76)
<i>H. pylori</i>	0,613	1,20 (0,59 - 2,46)

Fonte: o autor (2016)

Em relação à idade, independente do gênero e da presença ou não de *H.pylori*, foi encontrada associação significativa com a metaplasia intestinal. Estima-se que a cada ano a mais de idade há acréscimo de 1,7% na OR para metaplasia intestinal.

Para gênero, independente de idade e da presença ou não de *H.pylori*, foi encontrada associação significativa com a metaplasia intestinal. OR para metaplasia intestinal nas mulheres é 20% maior do que dos homens.

5 DISCUSSÃO

A correlação entre o *H. pylori* e o esôfago de Barrett (EB) é discutível na literatura. Existem vertentes a respeito do efeito da colonização gástrica pelo *H.pylori* na doença do refluxo gastroesofágico, no desenvolvimento do esôfago de Barrett e correlacionando-a ao adenocarcinoma esofágico. Para tanto, há estudos que relatam o *H. pylori* como fator de risco para o EB, enquanto outros propõem a não relação entre eles (PENG et al., 2009; RUBENSTEIN et al., 2014b) e ainda os que inferem seu efeito protetor (CORLEY et al., 2008a; EL-SERAG et al., 1999).

Nesse trabalho, quando relacionado o *H.pylori* às ECED, obteve-se uma relação inversa significativa. Ao mesmo tempo, quando o *H pylori* é relacionado à presença ou não de metaplasia intestinal, nessas áreas de ECED, não houve significância. Os trabalhos que mostram essa relação inversa entre o *H.pylori* e o EB, o fazem necessariamente com as áreas de epitelação colunar no esôfago distal, desenvolvidas a partir do refluxo gastro-esofágico, sobre as quais as biópsias são realizadas para o diagnóstico de EB. Assim, nessa casuística, poderia-se afirmar que existe uma relação inversa significativa entre o *H.pylori* e as patologias relacionadas ao refluxo ácido gástrico, no caso as ECED.

Desta maneira, diante dos dados apresentados, outro ponto importante a ser considerado, é que se pensarmos nas definições de EB pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva e pela escola americana, teríamos um resultado não condizente entre a relação do *H.pylori* e o EB. No entanto, de acordo com a escola japonesa e britânica, as quais consideram que o epitélio de Barrett sem metaplasia intestinal encontra-se “biologicamente intestinalizado”, há uma relação inversa ou “protetora” entre o *H.pylori* e o EB.

Em concordância com essa hipótese de proteção do *H.pylori* à DRGE e à ECED, Calleja et al. estudou 846 pacientes com esofagite de refluxo os quais foram submetidos a tratamento com pantoprazol (40mg). Após 4 semanas de tratamento, a taxa de cicatrização da esofagite de refluxo foi de 86,6% em doentes com *H.pylori* positivo. Em pacientes com *H.pylori* negativo, a taxa de cicatrização foi de 76,1%. Após 8 semanas de tratamento, as taxas de cicatrização nos grupos positivo e

negativo foram de 96,4% e 91,8% respectivamente. Assim, as taxas de cicatrização no grupo com *H.pylori* positivo foram maiores, quando comparado ao grupo com *H.pylori* negativo, sugerindo que, com base no mesmo tratamento, obteve-se um melhor resultado em pacientes com o diagnóstico de *H.pylori* (XUE et al., 2015).

De acordo com inúmeras publicações, é clinicamente relevante que em pacientes com DRGE e suas complicações, a prevalência do *H.pylori* é menor. Como exemplo, em revisão sistemática, a prevalência média de infecção em pacientes com a DRGE foi 38,2%, comparado a 49,5% dos pacientes com DRGE sem *H.pylori* (RAGHUNATH et al., 2003). Além de outros, que mostram o efeito protetor exercido pelo *H.pylori* na DRGE, desencadeando formas menos grave da doença nos pacientes infectados (GRAHAM; YAMAOKA, 1998; RICHTER; FALK; VAEZI, 2000).

Em concordância a esta teoria protetora do *H.pylori* diante das patologias esofágicas, Zhang et al demonstrou que quanto maior o nível ou gravidade da esofagite, de acordo com uma graduação endoscópica pré estabelecida (graus I, II e III), a prevalência do *H.pylori* é menor (51,72%, 28,57%, 20,68% respectivamente), independente da presença ou não de metaplasia intestinal esofágica (EB).

Na tentativa de justificar ou não uma relação entre o *H.pylori* e as patologias esofágicas, várias metanálises foram realizadas. Porém, em todas há relatos conclusivos sobre as dificuldades de suas realizações diante das adversidades regionais, heterogeneidades dos estudos existentes e vieses de informações na coleta de dados.

Assim sendo, na metanálise de Wang et al, por exemplo, houve significativa heterogeneidade, a qual foi explicada pelo tipo de grupo-controle selecionado em alguns trabalhos e aos estudos que foram realizados na Ásia, onde a incidência do *H.pylori* é superior aos países ocidentais. Nesta, concluiu-se que há necessidade de mais estudos para definir ou não uma relação entre o *H.pylori* e o EB (WANG; YUAN; HUNT, 2009)

Em outra metanálise, Lori et al em 49 estudos sugere que a presença de *H.Pylori* na mucosa gástrica está associada ao risco reduzido de EB. Porém, apesar das dificuldades já relatadas para a execução de metanálises com esse tema, quatro

desses 49 estudos, com ausência de vieses, mostraram risco reduzido de EB em infectados pelo *H.pylori*, dentre os quais, Corley et al realizado na Califórnia e Andersom et al na Irlanda (FISCHBACH et al., 2012b)

Esse mesmo grupo, após dois anos, em um estudo caso-controle associando o *H. pylori* e o EB, concluiu que a presença da bactéria foi inversamente associada à presença de EB. Verificou-se que a chance de infecção pelo *H.pylori* na mucosa gástrica em pacientes com EB é 50% menor quando comparado aos pacientes sem EB (FISCHBACH et al., 2014).

Seguindo o mesmo princípio, Rokkas et AL, em sua meta-análise, mostra estatisticamente significativa a associação inversa entre o *H.pylori* e o adenocarcinoma esofágico, desenvolvido sobre áreas de epitelização colunar no esôfago distal (EB). Em contrapartida, em pacientes com carcinoma de células escamosas, não houve relação significativa com a prevalência do *H.pylori*. (ROKKAS et al., 2007).

Rubenstein et al, conclui que nos pacientes portadores de esofagite erosiva e EB, a prevalência do *H.pylori* é menor. Nesse mesmo estudo, não houve relevância entre pacientes sintomáticos para DRGE e o *H.pylori* (RUBENSTEIN et al., 2014b), contribuindo para a hipótese de que a infecção por *H.pylori* não protege contra o EB propriamente dito, e sim diminui o RGE.

Contrariando esta hipótese, Yaghoobi et al.(2010), em sua metanálise, revela que a erradicação do *H.pylori* geralmente não promove o RGE.

Partindo deste pressuposto, Hackelsberger et AL, contradiz a hipótese protetora do *H.pylori* para o EB, quando relata que a patogênese da metaplasia intestinal esofágica não é uniforme, podendo estar relacionada a vários outros fatores (HACKELSBERGER et al., 1998).

Assim sendo, há outras possibilidades de relacionar o *H.pylori* e o EB. Como exemplo, um efeito sistêmico direto, seria a ação de um tipo específico de DNA do *H.pylori*, causando a diminuição da regulação das respostas do interferon tipo 1 e interleucina 12 aos estímulos inflamatórios, facilitando o desenvolvimento da esofagite e suas complicações. Outra possibilidade de melhoria das patologias esofágicas, a qual o *H.pylori* poderia agir indiretamente, pode estar relacionada ao

efeito mediado pelo peptídeo grelina. Quando se têm uma diminuição basal de sua secreção, há, concomitantemente, diminuição da secreção ácido-gástrica e, conseqüentemente, menor refluxo ácido esofágico. Isso permite a melhora tanto dos sintomas, quanto das patologias esofágicas relacionadas a DRGE. Mais um ponto a ser considerado, que pode ou não estar relacionado ao *H.pylori*, são os fatores que desencadeiam a predisposição ao EB, tais como, perfil genético (p.ex: IL-12p70) predispondo uma resposta pró-inflamatória intensa que, juntamente aos estímulos como o refluxo, sais biliares e/ou fatores de risco como a hérnia de hiato, seria uma força motriz no desenvolvimento do EB. Não menos importante, são os fatores que podem desencadear a infecção pelo *H.pylori*, ou seja, alterações na microbiota gástrica relacionadas ao uso de antibióticos anteriores, dieta e/ou higiene (DE MARTEL et al., 2007; MOONS et al., 2008; NWOKOLO et al., 2003; PEI et al., 2005).

Diante de muitas teorias, hipóteses e possibilidades, pode-se concordar com Malfertheiner et al, que mostra a necessidade de mais estudos para comprovar a existência de alguma relação entre o *H.pylori* e as patologias esofágicas relacionadas a DRGE. (MALFERTHEINER; PEITZ, 2005).

6 CONCLUSÃO

O *H.pylori*, quando relacionado às áreas de epitelização colunar no esôfago distal, apresenta uma relação inversa significativa.

A presença ou não de metaplasia intestinal no esôfago distal não está relacionada ao *H.pylori* na mucosa gástrica.

Em mulheres e quanto maior for a idade dos indivíduos, há aumento no número de metaplasia intestinal no esôfago distal.

REFERÊNCIAS

BARBOSA, J. A.; SCHINONNI, M. I. Helicobacter pylori: Associação com o câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 10, n. 3, p. 254–262, 2011.

BLASER, M. J. Disappearing Microbiota: Helicobacter pylori Protection against Esophageal Adenocarcinoma Disappearing Microbiota: Helicobacter pylori Protection against Esophageal Adenocarcinoma. **Cancer prevention research, Philadelphia**, v. 1, n.5, p. 308–311, 2008.

BOSETTI, C. et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. **Int J Cancer**, v. 122, n. 5, p. 1118–1129, 2008.

BROWN, L. M.; DEVESA, S. S.; CHOW, W. H. Incidence of adenocarcinoma of the esophagus among white Americans by sex, stage, and age. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 100, n. 16, p. 1184–1187, 2008.

COELHO, L. G. V.; ZATERKA, S. II Consenso Brasileiro sobre Helicobacter pylori. **Arquivos de Gastroenterologia**. v.42, n.12, p.128-132, 2005.

CORLEY, D. A. et al. Helicobacter pylori infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. **Gut**, v. 57, n. 6, p. 727–733, 2008.

DE MARTEL, C. et al. Helicobacter pylori infection and the risk of development of esophageal adenocarcinoma. **The Journal of infectious diseases**, v. 191, n. 5, p. 761–767, 2005.

DE MARTEL, C. et al. Serum ghrelin levels and risk of subsequent adenocarcinoma of the esophagus. **The American journal of gastroenterology**, v. 102, n. 6, p. 1166–1172, 2007.

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**, v. 20, n. 10, p. 1161–1181, 1996.

EDISON, E.; AGHA, R. A.; CAMM, C. F. Norman Barrett (1903-79): unorthodox pioneer of thoracic and oesophageal surgery. **Journal of medical biography**, v. 21, n. 2, p. 64–9, 2013.

EL-SERAG, H. B. et al. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. **Gut**, v. 45, n. 2, p. 181–5, 1999.

EL-SERAG, H. B. et al. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. **Gut**, v. 50, n. 3, p. 368–72, 2002.

FERRANDEZ, A. et al. CagA-positive *Helicobacter pylori* infection is not associated with decreased risk of Barrett's esophagus in a population with high *H. pylori* infection rate. **BMC Gastroenterol**, v. 6, n.1, p. 7, 2006.

FISCHBACH, L. A. et al. The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: A meta-analysis. **Helicobacter**, v. 17, n. 3, p. 163–175, 2012.

FISCHBACH, L. A. et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's esophagus: a case-control study. **The American journal of gastroenterology**, v. 109, n. 3, p. 357–68, 2014.

FITZGERALD, R. C. et al. British Society of Gastroenterology Guidelines on the Diagnosis and Management of Barrett's Oesophagus. **Gut**, v. 63, n.1, p. 7–42, 2014.

GRAHAM, D. Y.; YAMAOKA, Y. H. *pylori* and *cagA*: Relationships with Gastric Cancer, Duodenal Ulcer, and Reflux Esophagitis and its Complications. **Helicobacter**, v. 3, n. 3, p. 145–151, 1998.

HACKELSBERGER, A. et al. Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: *Helicobacter pylori* gastritis or gastro-oesophageal reflux disease? **Gut**, v. 43, n. 1, p. 17–21, 1998.

HENRIK SIMÁN, J. et al. *Helicobacter pylori* infection is associated with a decreased risk of developing oesophageal neoplasms. **Helicobacter**, v. 6, n. 4, p. 310–316, 2001.

JONES, A. D. et al. *Helicobacter pylori* induces apoptosis in Barrett's-derived esophageal adenocarcinoma cells. **Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract**, v. 7, n. 1, p. 68–76, 2003.

KAULING, A. L. C. et al. Sedação Consciente para Endoscopia Digestiva Alta Realizada por Médicos Endoscopistas. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 60, n. 6, p. 577–583, 2010.

KUSTERS, J. G. et al. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. **Clinical microbiology reviews**, v. 19, n. 3, p. 449–90, 2006.

LADEIRA, M. S. P.; SALVADORI, D. M. F.; RODRIGUES, M. A. M. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 335–342, 2003.

LESLIE, K.; STONELL, C. A. Anaesthesia and sedation for gastrointestinal endoscopy. **Current opinion in anaesthesiology**, v. 18, n. 4, p. 431–436, 2005.

LOFFELD, R. J. et al. Colonization with *cagA*-positive *Helicobacter pylori* strains inversely associated with reflux esophagitis and Barrett's esophagus. **Digestion**, v. 62, n. 2–3, p. 95–99, 2000.

LORD, R. V. N. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in 160 patients with Barrett's oesophagus or Barrett's adenocarcinoma. **Australian and New Zealand**

Journal of Surgery, v. 70, n. 1, p. 26–33, 2000.

MALFERTHEINER, P.; PEITZ, U. The interplay between *Helicobacter pylori*, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. **Gut**, v. 54 Suppl 1, p. i13-20, 2005.

MARSHALL, B. J.; WARREN, J. R. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients with Gastritis and Peptic Ulceration. **The Lancet**, v. 323, n. 8390, p. 1311–1315, 1984.

MOONS, L. M. G. et al. A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus. **Carcinogenesis**, v. 29, n. 5, p. 926–931, 2008.

NWOKOLO, C. U. et al. Plasma ghrelin following cure of *Helicobacter pylori*. **Gut**, v. 52, n. 5, p. 637–40, 2003.

PEI, Z. H. et al. Bacterial biota in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. **World Journal of Gastroenterology**, v. 11, n. 46, p. 7277–7283, 2005.

PENG, S. et al. Prevalence of erosive esophagitis and Barretts esophagus in the adult Chinese population. **Endoscopy**, v. 41, n. 12, p. 1011–1017, 2009.

RAGHUNATH, A. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. **BMJ (Clinical research ed.)**, v. 326, n. 7392, p. 737, 2003.

RICCI, V.; ROMANO, M.; BOQUET, P. Molecular cross-talk between *helicobacter pylori* and human gastric mucosa. **World Journal of Gastroenterology**, v. 17, n. 11, p. 1383–1399, 2011.

RICHTER, J. E.; FALK, G. W.; VAEZI, M. F. *Helicobacter pylori* and

gastroesophageal reflux disease: The bug may not be all bad. **American Journal of Gastroenterology**, v. 93, n.10, p.1800-1802, 1998.

ROKKAS, T. et al. Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Esophageal Neoplasia: A Meta-analysis. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 5, n. 12, p. 1413-1417, 2007.

RUBENSTEIN, J. H. et al. Association between helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 12, n. 2, p. 239–245, 2014.

SPLITTGERBER, M.; VELANOVICH, V. Barrett Esophagus. **The Surgical clinics of North America**, v. 95, n. 3, p. 593–604, 2015.

THRIFT, A. P. et al. Helicobacter pylori infection and the risks of Barrett's oesophagus: A population-based case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 130, n. 10, p. 2407–2416, 2012.

TORRE, L. A. et al. Global Cancer Statistics, 2012. **CA: a cancer journal of clinicians**, v. 65, n. 2, p. 87–108, 2015.

VAEZI, M. F. et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus. **American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 9, p. 2206–2211, 2000.

WANG, C.; YUAN, Y.; HUNT, R. H. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. **American Journal of Gastroenterology**, v. 104, n. 2, p. 492–500, 2009.

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. **American Journal of Gastroenterology**, v. 95, n. 2, p. 387–394, 2000.

XUE, Y. et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on reflux esophagitis therapy: a multi-center randomized control study. **Chinese medical journal**, v. 128, n. 8, p. 995–9, 2015.

YAGHOOBI, M. et al. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. **The American journal of gastroenterology**, v. 105, n. 5, p. 1007-1013, 2010.

ANEXO

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO DO *Helicobacter pylori* NAS PEQUENAS EPITELIZAÇÕES COLUNARES DO ESÔFAGO DISTAL COM OU SEM BARRETT

Pesquisador: MATHEUS DEGIOVANI

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 66068717.0.0000.0103

Instituição Proponente: Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.999.659

Apresentação do Projeto:

Título: RELAÇÃO DO *Helicobacter pylori* NAS PEQUENAS EPITELIZAÇÕES COLUNARES DO ESÔFAGO DISTAL

COM OU SEM BARRETT

OBJETIVO:

O objetivo será analisar a relação do *H.pylori*, presente na mucosa gástrica, sobre as áreas de epitelização colunar no esôfago distal, menores que 10 mm de extensão, com ou sem Barrett. A pesquisa a ser realizada trata-se de um estudo retrospectivo, observacional em pacientes consecutivos que realizaram endoscopia digestiva alta no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil, no período entre janeiro de 2013 a janeiro de 2015. O estudo utilizará nomenclatura anatômica baseada na Terminologia Anatômica Internacional, publicada pela Sociedade Brasileira de Anatomia, filiada a Comissão Federativa de Terminologia Anatômica (Sociedade Brasileira de Anatomia, 2001).

Metodologia Proposta:

A pesquisa a ser realizada trata-se de um estudo retrospectivo, observacional em pacientes consecutivos que realizaram endoscopia digestiva alta no Serviço de Endoscopia do Centro de Diagnóstico e Terapêutica Endoscópica – Artur Parada e do Serviço de Endoscopia Gastrointestinal

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 1.000.650

do Hospital Nove de Julho – São Paulo/ SP, Brasil, no período entre janeiro de 2013 a janeiro de 2015. O estudo utilizará nomenclatura anatômica baseada na Terminologia Anatômica Internacional, publicada pela Sociedade Brasileira de Anatomia, filiada a Comissão Federativa de Terminologia Anatômica (Sociedade Brasileira de Anatomia, 2001).

Critério de Inclusão:

O critério de inclusão único foi o de que os pacientes estivessem em exame endoscópico pela primeira vez e que nela tiveram o diagnóstico de epitélio colunar no esôfago distal menor que 10 mm de extensão.

Critério de Exclusão:

Os critérios de exclusão foram: esofagites graus B, C e D na classificação de Los Angeles, biópsias inadequadas, sedação insuficiente durante o exame, tratamento prévio para HP, e pacientes nos quais a biópsia não era recomendada.

Metodologia de Análise de Dados:

A análise estatística será realizada através dos resultados obtidos, serão analisados: idade, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrão. Com relação as variáveis gênero, HP e metaplasia intestinal, serão apresentadas frequências e percentuais. Para a comparação dos grupos definidos pela presença ou não de metaplasia intestinal, em relação à idade, será utilizado o teste T de Student para amostras independentes. A avaliação da associação das variáveis sexo e presença de HP com a metaplasia intestinal será utilizado o teste exato de Fisher. Para a análise multivariada de fatores associados à metaplasia, ajustar-se-à o modelo de regressão logística seguido do teste de Wald, valores de $p < 0,05$ para indicar a significância estatística. Os dados serão analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo será analisar a relação do H.pylori, presente na mucosa gástrica, sobre as áreas de epitelização colunar no esôfago distal, menores que 10 mm de extensão, com ou sem Barrett.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Tratando-se de um estudo retrospectivo observacional, os riscos são mínimos

Benefícios:

Apresentar uma relação do O H.pylori, quando relacionado a DRGE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão analisados 300 prontuários/exames - Dados de prontuários retrospectivos - período de

**SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR**



Continuação do Parecer: 1.990.659

janeiro de 2013 a janeiro de 2015.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa da Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba, de acordo com as atribuições definidas na Resolução 466/12 CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto conforme proposto para início da pesquisa.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento do projeto, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_884925.pdf	23/03/2017 09:38:52		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TERMOArturParada.pdf	23/03/2017 09:38:36	MATHEUS DEGIOVANI	Aceito
Folha de Rosto	folharostomatheus.pdf	23/03/2017 09:23:31	MATHEUS DEGIOVANI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	23/03/2017 09:22:53	MATHEUS DEGIOVANI	Aceito
Outros	artigoII.pdf	20/03/2017 10:47:38	MATHEUS DEGIOVANI	Aceito
Outros	artigoI.pdf	20/03/2017	MATHEUS	Aceito

SOCIEDADE EVANGÉLICA
BENEFICENTE DE CURITIBA -
PR



Continuação do Parecer: 1.999.659

Outros	artigoll.pdf	10:47:11	DEGIOVANI	Aceito
Outros	artigo.pdf	20/03/2017 10:43:45	MATHEUS DEGIOVANI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 04 de Abril de 2017

Assinado por:

JURANDIR MARCONDES RIBAS FILHO
(Coordenador)