

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA**

ESTHER BUZAGLO DANTAS CORRÊA

**ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS DA
MUCOSA GÁSTRICA ASSOCIADAS À INFECÇÃO
PELO *HELICOBACTER PYLORI***

**Dissertação apresentada ao Curso de
Pós-Graduação em Medicina Interna
do Departamento de Clínica Médica
da Universidade Federal de Santa
Catarina, como requisito parcial à
obtenção do Título de Mestre em
Medicina Interna.**

**Orientador: Prof. Dr. Waldomiro
Dantas**

**Co-orientador: Profa. Irene Vieira
Souza**

**FLORIANÓPOLIS, SC
1996**



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL.: (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

No dia primeiro de março de mil novecentos e noventa e seis, às nove horas, no Anfiteatro do Centro de Ciências da Saúde da UFSC, a aluna do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Medicina Interna - ESTHER BUZAGLO DANTAS CORRÊA, submeteu-se à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada "ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS DA MUCOSA GÁSTRICA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI*", ocasião em que foram emitidos os seguintes conceitos pela Banca Examinadora:

NOME	CONCEITO
Prof. Waldomiro Dantas	 <u>A</u>
Prof. Luiz Carlos da Costa Gayotto	 <u>A</u>
Prof. Luiz de Paula Castro	 <u>A</u>
Prof. Antônio Carlos Ferreira da Cunha	 <u>A</u>
CONCEITO FINAL:	<u>A</u> <i>com louvor</i>

Florianópolis, 1º de março de 1996.



Prof. Waldomiro Dantas
Presidente da Comissão Examinadora

Aos meus pais, Waldomiro e Fortunata,
e ao meu marido, Ylmar.

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Waldomiro Dantas, pelo incentivo na escolha do tema, por sua orientação e cobrança disciplinadas e, pelo entusiasmo transmitido durante todo o período do estudo.

À Dra. Irene Vieira Souza, por sua orientação, pela realização da análise histopatológica e por seu estímulo constante.

Ao Dr. Antônio Carlos Scaramello pela realização da análise histopatológica e das fotomicrografias e, por sua permanente disponibilidade em auxiliar.

Aos funcionários do Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital Universitário - UFSC, Sr. Jonas da Silva, Sra. Fausta de Paula Campos Costa, Sra. Marilídia O. Rios e Enf. Maria José da Silveira.

Aos funcionários do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário - UFSC.

À Dra. Cintia Zimmermann de Meirelles, Médica-Residente do Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário - UFSC, pelo auxílio durante a realização dos exames endoscópicos.

Ao Prof. Marcelino Osmar Vieira, ao Prof. Celso Afonso de Oliveira e a Dra. Silvia Maria da Rosa, pelo fornecimento de algumas referências bibliográficas.

À Biblioteca do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, Curitiba e ao Centro Latino Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde (BIREME), São Paulo, pelas referências bibliográficas.

Aos voluntários e pacientes que possibilitaram a realização deste estudo.

SUMÁRIO

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

1- Introdução	1
1.1- Histórico	3
1.2- Revisão da literatura	9
2- Objetivos	22
3- Casuística e Métodos	23
3.1- Casuística	23
3.2- Métodos	25
4- Resultados	31
5- Discussão	41
6- Conclusões	57
7- Referências bibliográficas	58

Abstract

Anexos

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	<i>Helicobacter pylori</i> em fovéola gástrica (Giemsa, 1000x).	43
Figura 2	Inflamação crônica em mucosa de antro gástrico (HE, 40x).	49
Figura 3	Inflamação crônica em mucosa de corpo gástrico (HE, 40x).	50
Figura 4	Atividade da gastrite representada por neutrófilos na lâmina própria e permeando o epitélio foveolar (HE, 400x).	52
Figura 5	Metaplasia intestinal e atrofia glandular (HE, 100x).	53
Figura 6	Inflamação crônica em mucosa de antro com folículo linfóide exibindo centro germinativo (HE, 40x).	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Definição das variáveis analisadas no estudo histopatológico.	28
Tabela 2	Distribuição por idade média e sexo dos pacientes dos GRUPO I e II.	32
Tabela 3	Distribuição dos diagnósticos endoscópicos observados nos GRUPOS I e II.	32
Tabela 4	Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de antro do GRUPO I.	33
Tabela 5	Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de corpo do GRUPO I.	33
Tabela 6	Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de antro do GRUPO II.	34
Tabela 7	Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de corpo do GRUPO II.	34
Tabela 8	Distribuição da inflamação no antro nos GRUPOS I e II.	35
Tabela 9	Distribuição da atividade da gastrite no antro nos GRUPOS I e II.	35
Tabela 10	Distribuição da atrofia no antro nos GRUPOS I e II.	35
Tabela 11	Distribuição da metaplasia intestinal no antro nos GRUPOS I e II.	36
Tabela 12	Distribuição do achado de folículo linfóide no antro nos GRUPOS I e II.	36
Tabela 13	Distribuição da inflamação no corpo nos GRUPOS I e II.	37
Tabela 14	Distribuição da atividade da gastrite no corpo nos GRUPOS I e II.	37
Tabela 15	Distribuição do achado de folículos linfóide no corpo nos GRUPOS I e II.	37
Tabela 16	Distribuição da atrofia no corpo nos GRUPOS I e II.	37

Tabela 17	Distribuição da metaplasia intestinal no corpo nos GRUPOS I e II.	38
Tabela 18	Distribuição da inflamação em corpo e em antro no GRUPO I.	38
Tabela 19	Distribuição da atividade da gastrite em corpo e em antro no GRUPO I.	38
Tabela 20	Distribuição quanto ao grau de inflamação em corpo e em antro no GRUPO I.	39
Tabela 21	Distribuição quanto ao grau de atividade da gastrite em corpo e em antro no GRUPO I.	39
Tabela 22	Distribuição da atrofia em corpo e em antro no GRUPO I.	39
tabela 23	Distribuição da metaplasia intestinal em corpo e em antro no GRUPO I.	40
Tabel 24	Distribuição do achado de folículo linfóide em corpo e em antro no GRUPO I.	40

RESUMO

O *Helicobacter pylori* é considerado o patógeno humano mais prevalente no mundo, e é a causa mais frequente de gastrite crônica ativa. Sua relação com a etiopatogenia das doenças inflamatórias gastroduodenais e, possivelmente, do carcinoma gástrico e do linfoma *MALT*, tem justificado o interesse no estudo das diversas alterações anátomo-patológicas na mucosa gástrica encontradas nesta infecção. Para avaliar as alterações anátomo-patológicas associadas à infecção pelo *Helicobacter pylori*, foram analisados fragmentos de biópsia de corpo e de antro gástrico de 64 indivíduos portadores da infecção (GRUPO I), e de 20 indivíduos com teste da urease e pesquisa histológica negativas para o *Helicobacter pylori* (GRUPO II), entre um grupo de pacientes e voluntários sintomáticos e assintomáticos, que foram submetidos a endoscopia digestiva alta. Obteve-se 2 fragmentos de biópsia de antro para realização do teste da urease. Quatro outros fragmentos de antro e 4 fragmentos de corpo foram retirados para pesquisa histológica do *Helicobacter pylori* e para análise histopatológica, utilizando-se as variáveis descritas na Classificação de Sydney, além da pesquisa sistemática de folículo linfóide. Inflamação, atividade da gastrite e presença de folículo linfóide foram estatisticamente mais frequentes na mucosa de corpo e de antro do GRUPO I ($p < 0,001$), enquanto a frequência de metaplasia intestinal foi estatisticamente maior na mucosa de antro ($p < 0,04$) do GRUPO I, quando comparada à mucosa de antro do GRUPO II. Analisando separadamente a mucosa de corpo e antro dos indivíduos portadores de infecção pelo *Helicobacter pylori*, observamos que a inflamação e a atividade da gastrite são estatisticamente mais frequentes e mais intensas em antro ($p < 0,001$). Esses achados suportam a hipótese de que a infecção pelo *Helicobacter pylori* causa inflamação crônica da mucosa gástrica, e que possivelmente tem participação no aparecimento de tecido linfóide associado àquela mucosa.

1- INTRODUÇÃO

A descoberta do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) em 1983 iniciou uma nova era de pesquisas sobre as doenças gastroduodenais. Após uma sucessão de modificações em sua denominação e um grande número de estudos procurando estabelecer a importância clínico-patológica desta infecção, o microorganismo tornou-se o centro de interesse das pesquisas de diversos especialistas - gastroenterologistas, patologistas e microbiologistas - bem como da indústria farmacêutica.

A associação da infecção pelo *H. pylori* com a gastrite crônica ativa é indiscutível. A hipótese de que este microorganismo seria apenas um comensal habitando uma mucosa já inflamada foi abandonada, baseando-se principalmente na comprovada regressão da inflamação observada após a erradicação do mesmo.

Atualmente o *H. pylori* é considerado o patógeno humano mais prevalente, com distribuição mundial variando de 30 a 90%, dependendo da população estudada. Sua epidemiologia se sobrepõe à das gastrites, que inclui associação com a idade, com o baixo nível sócio-econômico, com a úlcera gástrica e duodenal, e com o câncer gástrico.

Na maioria das vezes a infecção se expressa histologicamente como gastrite crônica ativa que pode persistir indefinidamente ou se associar à úlcera duodenal, à gastrite atrófica com ou sem úlcera gástrica, ou ainda, numa pequena proporção dos casos, ao carcinoma gástrico ou ao linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (linfoma *MALT*). Os motivos pelos quais um indivíduo desenvolve uma ou outra entidade nosológica não são ainda totalmente conhecidos. Fatores associados ao hospedeiro, como a idade de aquisição da infecção, e ao agente infeccioso, como o seu grau de virulência, têm sido exaustivamente investigados, procurando sempre relacioná-los às diferentes formas de expressão anátomo-patológica da infecção.

Desde que a infecção pelo *H. pylori* caracteriza-se por ter uma longa duração, e que praticamente todos os indivíduos infectados evoluem com alterações anátomo-patológicas da mucosa gástrica, a avaliação da frequência, da extensão e da intensidade das mesmas, principalmente no que diz respeito à inflamação, atrofia, metaplasia intestinal e recentemente ao achado de folículo linfóide intramucoso, tem sido útil na tentativa de esclarecer os mecanismos pelos quais se desenvolvem as diferentes entidades clínicas e histopatológicas.

A associação da gastrite antral difusa e da gastrite crônica atrófica multifocal, com um risco maior de desenvolver úlcera duodenal e úlcera gástrica ou

neoplasia gástrica, respectivamente, tem sido assunto de grande interesse epidemiológico (SIPPONEN, 1995). A possibilidade de se prevenir, com a erradicação do *H. pylori*, o desenvolvimento de úlcera péptica e de carcinoma gástrico e, possivelmente de linfomas *MALT*, não pode ser mais desconsiderada completamente (GRAHAM, 1994). Dessa forma, pesquisas direcionadas ao estudo das lesões gástricas induzidas pela infecção poderão trazer informações básicas, que serão úteis para estabelecer a relação custo-benefício de um programa de erradicação desse grave problema de saúde pública.

1.1- HISTÓRICO

O Helicobacter pylori

A primeira informação de que o estômago contém bactérias data de 1893, quando Bizzozero, estudando a anatomia das glândulas mucosas gastrointestinais de vertebrados, observou a presença de espiroquetas em fragmentos de mucosa gástrica de 6 cães (BIZZOZERO, 1893).

Salomon, em 1896, publicou o achado de espiroquetas na mucosa gástrica de cães, gatos e ratos, e ainda a ausência das mesmas na mucosa gástrica de humanos e de outros animais (PALMER, 1954). Em 1906 Krienitz demonstrou a presença de microorganismos no conteúdo gástrico de pacientes com carcinoma gástrico ulcerado, fato confirmado por Lueger e Neuberger em 1921, que relataram também a raridade destes microorganismos na mucosa e no suco gástrico de indivíduos normais (FREEDBERG e BARRON, 1940).

O primeiro estudo sobre o assunto em material de autópsia foi realizado por Doenges em 1938 (PALMER, 1954). O autor encontrou espiroquetas em 103 (43%) dos 242 estômagos examinados histologicamente pela coloração de hematoxilina e eosina. Nessa mesma publicação não se observou relação entre a presença dos microorganismos e as várias doenças gástricas encontradas (DOOLEY, 1993).

Com o objetivo de determinar se os microorganismos encontrados por Doenges seriam habitantes naturais da mucosa gástrica ou apenas contaminantes *post-mortem*, Freedberg e Barron estudaram o tecido gástrico de 35 pacientes submetidos a gastrectomia parcial para tratamento de carcinoma gástrico, úlcera duodenal ou úlcera gástrica (FREEDBERG e BARRON, 1940). Utilizando coloração pela hematoxilina e eosina, além de duas técnicas de impregnação pela prata, os autores encontraram bactérias em 37,1% do material analisado. Nesse mesmo trabalho sugeriam que as espiroquetas eram encontradas com maior frequência na presença de ulceração gástrica, maligna ou benigna. Além disso concluíram que o método de coloração pela prata favorecia a observação dos microorganismos. Na mesma publicação Frank D. Gorham comenta sua experiência no tratamento das úlceras pépticas com o bismuto intramuscular, justificando o seu benefício pela hipótese de assim eliminar um dos fatores de cronicidade dessa doença, que seria um agente infeccioso com melhor desenvolvimento num meio ácido (FREEDBERG e BARRON, 1940).

A controvérsia sobre o verdadeiro papel desses microorganismos nas doenças gástricas foi mantida até 1954, quando Palmer, estudando fragmentos de mucosa gástrica de 1000 indivíduos (aproximadamente 1/5 deles eram controles

saudáveis e os outros estavam sendo investigados por queixas gastrointestinais), não encontrou em nenhum dos 1180 fragmentos, espiroquetas ou “qualquer outra estrutura que pudesse ser considerada desta natureza”(PALMER, 1954). A conclusão desse trabalho teve importante papel na diminuição do interesse pelo estudo das bactérias gástricas que ocorreu nas duas décadas seguintes (DOOLEY, 1993). Na opinião de Marshall, a ausência de bactérias na mucosa gástrica neste estudo se deveu à não utilização da coloração pela prata e também pelo fato de que os fragmentos haviam sido retirados apenas da grande curvatura do estômago (MARSHALL, 1986). Além disso Marshall acredita que os estudiosos, entre as décadas de 1960 e 1970, definiram que “culturas negativas em fragmentos gástricos significava que o estômago era estéril”, simplesmente por não conseguirem cultivar microorganismos (MARSHALL, 1988).

O interesse pelo papel de bactérias na patogênese da doença ulcerosa péptica ressurgiu em 1975, quando Steer e Colin-Jones observaram uma prevalência de 80% de bactérias gram negativas na mucosa gástrica de 49 pacientes com úlcera gástrica (STEER e COLIN-JONES, 1975). Além disso observaram uma diminuição significativa das células inflamatórias intraepiteliais naqueles tratados com carbenoxalato de sódio. Na tentativa de cultivar esta bactéria, observaram o crescimento de *Pseudomonas aeruginosa*, o que possivelmente hoje se acredita ter sido devido à contaminação do endoscópio, pois o exame cuidadoso das fotografias desta publicação demonstra que o microorganismo encontrado é espiralado, uma forma não associada à *Pseudomonas aeruginosa* (DOOLEY, 1993).

Em 1983, em duas cartas enviadas ao Lancet, Robin Warren (WARREN, 1983) e Barry Marshall (MARSHALL, 1983) descreveram a observação de

pequenos bacilos espiralados em 135 fragmentos de biópsias gástricas estudados em 3 anos. Ainda nessa mesma publicação, Marshall ressalva que as bactérias observadas eram semelhantes às daquelas do gênero *Campylobacter* e não às espiroquetas. Embora a patogenicidade da mesma não pudesse ser comprovada, sua associação com a presença de infiltrado inflamatório polimorfonuclear era altamente suspeita e, se realmente estivesse relacionada com a gastrite, poderia fazer parte também de outras doenças como a úlcera e o câncer gástrico, sabidamente associados à gastrite (MARSHALL, 1983, WARREN, 1983).

Em junho de 1984 Marshall e Warren publicaram os resultados de seus estudos com 100 pacientes, relatando a identificação de bacilos curvilíneos em fragmentos de biópsias de 58%, e o isolamento por cultura, de uma bactéria que foi identificada como gram negativa, flagelada e microaerófila, semelhante às daquelas do gênero *Campylobacter* (MARSHALL e WARREN, 1984). Além disso já comentaram que esse microorganismo apresentava algumas características morfológicas diferentes do gênero *Campylobacter*, e que embora fosse prematuro chamá-lo de *Campylobacter pyloridis*, sugeriram o nome "Pyloric campylobacter", que definiria o local onde habitualmente é encontrado e sua semelhança com o *Campylobacter sp* (MARSHALL, 1988).

Logo a seguir, vários estudos começaram a ser publicados identificando a bactéria na mucosa gástrica, denominada "campylobacter-like organisms" ou simplesmente CLO (JONES e cols., 1984, LANGENBERG e cols., 1984, KASPER e DICKGIESSER, 1985). Posteriormente passou a se chamar *Campylobacter pyloridis*, mas por um período curto, já que sendo reconhecido que a designação da espécie estava gramaticalmente incorreta, foi logo mudado para *Campylobacter pylori* (BUCK,

1990). Finalmente em 1989, a descoberta de que a bactéria em questão apresentava várias propriedades funcionais e enzimáticas diferentes, e sobretudo sua sequência de RNA era diferente daquela do gênero *Campylobacter*, foi criado um novo gênero denominado *Helicobacter*, e o microorganismo designado *Helicobacter pylori* (KORMAN, 1990).

As gastrites

Pode-se encontrar algumas referências sobre a inflamação do estômago desde Galeno e Celso, mas é com Hoffmann e sua publicação sobre a febre estomacal inflamatória, em 1706, que começa a história das gastrites (HAYEM e LION, 1913).

O termo gastrite foi utilizado pela primeira vez na literatura médica, segundo Schindler, em 1728 por G.E. Stahl (VILLARDEL, 1974). Em 1761, Morgagni descreveu detalhadamente em protocolos de autópsias, a presença de áreas de hiperemia, erosões, atrofia e, em certos locais, a ausência de pregas na mucosa gástrica (HAYEM e LION, 1913). Cullen, um dos médicos mais importantes do final do século XVIII, descreveu separadamente pela primeira vez, a gastrite e a dispepsia, no capítulo sobre gastrite ou inflamação do estômago, em seu livro "Elementos da Medicina Prática", de 1783 (HAYEM e LION, 1913). Em 1824, Broussais passou a considerar a inflamação como o ponto de partida de todas as doenças, em particular as doenças do estômago (MATHIEU, 1892).

No início deste século, William Osler (OSLER, 1903) descreveu com riqueza de detalhes os aspectos clínicos e histopatológicos da gastrite aguda, com sinônimos de gastrite simples, gastrite catarral aguda e dispepsia aguda, e da gastrite crônica, dividida em simples e esclerótica. No entanto, o reconhecimento de que a autólise *post-mortem* poderia alterar marcadamente o estômago desacreditou os primeiros conceitos de gastrite (YARDLEY, 1990). A partir dos estudos utilizando espécimes obtidos por gastrectomia e estômagos preservados em formalina imediatamente após a morte (VILLARDEL, 1974), foi possível estabelecer as bases para o conceito e as várias classificações das gastrites (CASTRO, 1994).

A gastroscopia semiflexível possibilitando a visualização, mesmo que parcial do estômago *in vivo*, permitiu que se investigasse as possíveis relações entre os achados histológicos e endoscópicos das gastrites (CASTRO, 1994). Wood e colaboradores, em 1949, introduziram a biópsia gástrica per-oral por sucção, método que logo se difundiu nos anos seguintes, permitindo o reconhecimento da gastrite como uma entidade extremamente comum na população adulta (CASTRO, 1994). A partir da década de 60 a fibroendoscopia permitiu a observação de toda a mucosa gástrica (YARDLEY, 1990) e a obtenção de material de todas as regiões anatômicas do estômago para o estudo histopatológico.

Embora tenha havido uma grande evolução nos conhecimentos sobre as gastrites, o termo confere até hoje diferentes significados a diferentes especialistas, e é também muito utilizado por leigos para descrever sintomas relacionados ao tubo digestivo alto (CASTRO e BARBOSA, 1995, GOODGAME e cols., 1995). Aos patologistas significa o processo inflamatório que envolve a mucosa gástrica (HEATLEY e WYATT, 1995) e para os endoscopistas corresponde à presença de

eritema, erosões, hemorragia intramucosa, granularidade da mucosa e visibilidade dos vasos submucosos (SAUERBRUCH e cols., 1984). A maioria dos clínicos, por outro lado, atribue à gastrite um largo espectro de sintomas digestivos e sinais abdominais inespecíficos (RUBIN, 1992, SCHUBERT e cols., 1992, CASTRO e BARBOSA, 1995, GOODGAME e cols., 1995).

A ausência de relação entre os achados endoscópicos e histopatológicos (FUNG e cols., 1979, SAUERBRUCH e cols., 1984, KHAKOO e cols., 1994, BAH e cols., 1995, CARPENTER e TALLEY, 1995, LAINE e cols., 1995, MARATKA 1995), bem como desses, associados ou isolados, com as manifestações clínicas atribuídas às gastrites (DOOLEY e cols., 1989, SCHUBERT e cols., 1992) tem sido um dos fatores responsáveis pelas dificuldades em se criar uma classificação que permita uma linguagem comum entre os especialistas (RUBIN, 1992, GOODGAME e cols., 1995). A recente classificação de Sydney, cuja criação foi motivada pela descoberta do *H. pylori* e sua associação com as gastrites (GASTROENTEROLOGISTS IN SYDNEY, 1990), tem sido criticada (CORREA e YARDLEY, 1992) e começou a ser reavaliada num primeiro encontro sobre gastrites realizado em Houston em 1994 (GENTA e DIXON, 1995).

1.2- REVISÃO DA LITERATURA

O Helicobacter pylori

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria do gênero *Helicobacter*, criado em 1989, do qual os outros membros importantes são o *Helicobacter mustelae*, o

Helicobacter helmanii (previamente denominado *Gastrospirillum hominis*) e o *Helicobacter felis* (MARSHALL, 1994). É um bacilo gram negativo, espiralado, que mede 2,5 a 3,5 μm de comprimento e 0,5 a 1,0 μm de diâmetro (BUCK, 1990), móvel e microaerófilo (MARSHALL, 1983). Apresenta entre 4 a 6 flagelos embainhados, unipolares, medindo 2,5 μm de comprimento e 30 nm de espessura, cada um com bulbos membranosos terminais que são a extensão da bainha de revestimento flagelar (GOODWIN e WORSLEY, 1993). Pode se apresentar sob a forma de cocos, o que parece ser indicativo de estado latente e que permite sua sobrevivência em ambientes onde as condições não sejam favoráveis (GOODWIN e WORSLEY, 1993).

Para haver crescimento em cultura o meio básico deve ser suplementado com 1 a 5% de sangue ou soro, ou com 0,2% de carvão ativado, ou com 1% de amido, ou com caseína ou emulsão de vitelo de ovo (GOODWIN e WORSLEY, 1993), suplementos que se ligam a substâncias tóxicas do meio (QUEIROZ e MENDES, 1993). Além disso, o meio de cultura deve conter antibióticos que o torne seletivo, inibindo o crescimento de outros microorganismos que poderiam competir ou produzir substâncias tóxicas para o *H. pylori* (GOODWIN e cols., 1985, QUEIROZ e cols., 1987).

A temperatura média ideal para o crescimento em cultura é de 35° a 37° C (MARSHALL, 1983, GOODWIN e WORSLEY, 1993) e o tempo para a observação das colônias varia de 3 a 7 dias (BUCK, 1990). É uma bactéria microaerófila, de tal maneira que uma atmosfera de 5 a 7% de oxigênio e 5 a 10% de gás carbônico costuma ser satisfatória para o seu crescimento (GOODWIN e cols., 1985, BUCK, 1990).

Dentre as suas características bioquímicas está a de apresentar testes da oxidase e da catalase positivos (MARSHALL, 1983) além da produção de urease (LANGENBERG e cols., 1984). Essa última é uma enzima de alto peso molecular, extremamente potente, que se localiza no espaço peri-plasmático e na membrana externa do *H. pylori*, e tem sido implicada como um dos fatores através dos quais ocorre lesão da mucosa gástrica (LAMBERT e cols., 1995). O conhecimento de que o *H. pylori* produz urease permitiu o desenvolvimento de um teste rápido para a identificação da bactéria (OWEN e cols., 1985, MARSHALL e cols., 1987), bastante útil no diagnóstico da infecção.

O *H. pylori* habita exclusivamente o epitélio gástrico, quer no estômago quer em áreas de localização metaplásica desta mucosa, como em esôfago (TALLEY e cols., 1988), em duodeno (WYATT e cols. 1987), em divertículo de Meckel (DeCOTHI e cols, 1989) e em reto (PAMBIANCO e cols., 1988, GARCÍA e cols, 1995).

No estômago o microorganismo se distribui focal, segmentar ou difusamente na superfície da mucosa, indo se localizar no interior ou sob a camada de muco que recobre o epitélio das foveólas (MARSHALL e WARREN, 1984, ROBERT e WEINSTEIN, 1993), sendo raramente observada a invasão das células epiteliais (ROBERT e WEINSTEIN, 1993).

Recentemente, o reconhecimento de diferenças genéticas entre amostras encontradas em pacientes com úlcera duodenal daquelas encontradas em assintomáticos com gastrite (YOSHIMURA e cols., 1993) confirma a hipótese da existência de mais de uma cepa. Cerca de 65% das cepas de *H. pylori* expressam uma proteína de 87kDa, que é denominada citotoxina vacuolizante e é responsável

por criar vacúolos nas células epiteliais. O gene dessa proteína, denominado *vacA* e clonado por Cover e colaboradores em 1993, está presente em todas as cepas do *H. pylori*, mas produz a proteína ativa em apenas 65% dos casos (MARSHALL, 1994). A descoberta de que a maioria das cepas isoladas de pacientes com úlcera apresentam a toxina, diferente daquelas isoladas de pacientes com gastrite, que não a produzem, sugere que a mesma possa ser um fator de agressão da mucosa envolvido na patogênese da ulceração péptica (TEE e cols., 1993, LAMBERT e cols. 1995). Além disso, amostras associadas ao gene da citotoxina A (*cagA*), que codifica essa proteína, estão fortemente ligadas a uma resposta inflamatória mais intensa do hospedeiro (CRABTREE e cols, 1991).

Os mecanismos pelos quais a infecção pelo *H. pylori* determina lesão da mucosa gástrica ainda não foram completamente definidos. Sabe-se que o resultado da infecção é dependente de diferentes fatores relacionados ao microorganismo e ao hospedeiro (DUNN, 1993).

Dentre os fatores relacionados ao *H. pylori* estão a virulência, que é a capacidade de sobreviver em meio hostil, e os fatores patogênicos, aqueles responsáveis pela quebra da barreira mucosa e os que contribuem para a atividade ácido-péptica (DUNN, 1993), nada se conhecendo sobre o número de microorganismos necessários para determinar doença (GOODGAME e cols., 1995) ou qual a proporção de indivíduos que erradica a infecção (GENTA e GRAHAM, 1994 a).

O *H. pylori* raramente invade os tecidos e, portanto, a lesão tecidual reflete a resposta do hospedeiro aos produtos extracelulares do microorganismo

(BLASER, 1995), que incluem a urease, protease, lipase, fosfolipase, citotoxinas, fatores quimiotáticos e proteínas inibidoras de ácido (LAMBERT e cols., 1995).

A forma espiralada e flagelada, bem como a produção de urease, que através da hidrólise da uréia em amônia e água torna o microambiente ao seu redor mais alcalino, permitem que o microorganismo ultrapasse rapidamente o meio ácido e se localize abaixo da camada de muco, em contato direto com a superfície das células do epitélio gástrico (MARSHALL e cols., 1990, DUNN, 1993), às quais ele se adere (VAIRA e cols., 1992). Essa aderência é específica para o epitélio gástrico e é mediada por receptores lipídicos de alta afinidade para o *H. pylori*, encontrados nas células da mucosa gástrica humana, bem como por adesinas bacterianas (VAIRA e cols., 1992, DUNN, 1993) e pela justa-posição da membrana da bactéria à da célula mucosa, formando "pedestais de aderência", que também envolvem receptores específicos (DUNN, 1993, LAMBERT e cols., 1995).

Dentre as enzimas potencialmente tóxicas elaboradas pelo *H. pylori* está a urease, que aumentando a concentração de amônia, induz vacuolizações semelhantes àquelas observadas pela toxina do *vacA*, possivelmente também potencializando o seu efeito (BLASER, 1995). Além disso, níveis elevados de amônia no estômago têm um efeito mucolítico (SIDEBOTHAM, e cols., 1991), alteram as trocas do íon hidrogênio, impedindo a secreção normal das células e permitindo a retro-difusão ácida, aumentam a aderência bacteriana e, combinando-se com neutrófilos, produzem substâncias citotóxicas como a monocloroamina e a hidroxilamina (LAMBERT e cols., 1995). Outras enzimas como a mucinase, a lipopolissacaridase, a lipase, as fosfolipases e as hemolisinas também alteram a integridade da barreira mucosa (LAMBERT e cols., 1995).

Além dos fatores agressores decorrentes da infecção, acredita-se que a resposta do hospedeiro também seja fator determinante das alterações anátomo-patológicas observadas na mucosa gástrica e que, para tal, é necessário que o hospedeiro reconheça o microorganismo como um agressor e não como um comensal (HATZ e cols., 1992).

Um grande número de mediadores inflamatórios e pró-inflamatórios estão aumentados na infecção pelo *H. pylori* (LAMBERT e cols., 1995), produzidos pelo próprio microorganismo (KUROSE e cols., 1994), pelas células inflamatórias e pelo epitélio gástrico (CRABTREE e cols., 1994, ERNST e cols., 1995).

Existem inúmeras evidências de que a infecção pelo *H. pylori* determina marcante resposta imunológica local e sistêmica (BOOTH e cols., 1986, WYATT e RATHBONE, 1988). A maioria dos indivíduos infectados não consegue erradicar a bactéria (MORRIS e cols., 1991, GENTA e GRAHAM, 1994 a), o que parece resultar de uma deficiente regulação das células T (ERNST e cols., 1995).

Logo após a infecção passa a existir um acúmulo de neutrófilos e um infiltrado variável de eosinófilos na mucosa gástrica, o que corresponde à primeira reação do hospedeiro ao microorganismo (GOODGAME e cols., 1995). Segue-se ao processo agudo uma resposta imune local e sistêmica (BOOTH e cols., 1986), que se caracteriza por um infiltrado inflamatório misto, com neutrófilos, células T e B e plasmócitos (ERNST e cols., 1995).

Caracteristicamente a resposta imunológica sistêmica se traduz por um aumento de anticorpos das subclasses IgA e IgG (RATHBONE e cols., 1986, PEÑA e

cols., 1989), cujas dosagens sorológicas se correlacionam com a atividade da gastrite e com a erradicação da infecção após o tratamento efetivo (VAIRA e cols., 1988, KOSUNEN e cols., 1992).

O *Helicobacter pylori* e as gastrites

O estudo anátomo-patológico das gastrites recebeu grande contribuição desde a publicação de Marshall e Warren, em 1984, na qual eles associaram a presença de bacilos na superfície do epitélio gástrico a infiltrado de células monomorfonucleares e polimorfonucleares: A observação da ausência de infiltrado inflamatório na mucosa gástrica dos indivíduos não infectados também foi de importância relevante, sugerindo que a bactéria poderia ser a causa da inflamação. Este achado, frequente nas biópsias gástricas examinadas rotineiramente (WARREN, 1983), havia passado despercebido, apesar da alta prevalência da infecção em todo o mundo (LAMBERT e cols., 1995).

Outros relatos semelhantes surgiram no mesmo ano (JONES e cols., 1984, LANGENBERG e cols., 1984) corroborando a possível associação causal. A partir daí, as gastrites, cujas causas tóxicas, imunológicas, alimentares e infecciosas eram quase sempre especulativas, passaram a ter uma maior identidade etiológica (GOODGAME e cols., 1995).

A definição da relação causal entre um agente infeccioso e uma doença necessita satisfazer os postulados de Henle-Koch (KORMAN, 1990). O primeiro e o segundo, quais sejam, a identificação do microorganismo no animal portador da

doença e o isolamento por cultura, foram observados nas primeiras descrições sobre o *H. pylori* (MARSHALL e WARREN, 1984, MARSHALL e cols., 1985 b).

No entanto, a demonstração de que o microorganismo poderia colonizar a mucosa normal e induzir doença, que seriam o terceiro e quarto postulados, respectivamente, só foram obtidos a partir de 1985 (MARSHALL e cols., 1985 a). O próprio autor, portador de mucosa gástrica normal, submeteu-se a inoculação da bactéria através da ingestão de uma suspensão de cultura de *H. pylori*, desenvolvendo inflamação, inicialmente com predomínio absoluto de polimorfonucleares (10º dia) e a seguir, com infiltração por monomorfonucleares e diminuição dos polimorfonucleares (MARSHALL e cols., 1985 a).

Arthur Morris, em 1987, da mesma forma que Marshall, ingeriu concentrado de *H. pylori*, observando-se ao exame histopatológico infiltrado inflamatório polimorfonuclear cinco dias após a inoculação. No 11º dia, uma nova biópsia foi realizada sendo observado o predomínio de linfomononucleares (MORRIS e NICHOLSON, 1987). O mesmo aspecto histopatológico foi demonstrado em modelos animais (KRAKOWKA e cols., 1987, LEE e cols., 1990).

A demonstração de que a erradicação do *H. pylori* está associada à diminuição significativa do grau de inflamação (RAUWS e cols., 1988, VALLE e cols., 1991, Di NAPOLI e cols., 1992, PATCHETT e cols., 1992, RESENDE e cols., 1993), e de que a inflamação recidiva após a reinfecção (PATCHETT e cols., 1992) suportam a etiologia infecciosa da gastrite associada ao *H. pylori*.

A possibilidade de que o *H. pylori* pudesse ser apenas um oportunista, habitando mucosa previamente lesada por qualquer outra causa, também foi considerada (VARIS, 1988). No entanto, a baixa prevalência de *H. pylori* nas diversas formas de gastrites específicas, como a eosinofílica, e as associadas à doença de Crohn (DRUMM e cols., 1987, ORMAND e cols., 1991), à anemia perniciosa (O'CONNOR e cols., 1984, FONG e cols., 1991), e à doença de Ménétrier (ORMAND e cols., 1991) contrariam esta hipótese e favorecem a relação causal entre a infecção pelo *H. pylori* e as gastrites não específicas.

Portanto, o conceito de que a infecção pelo *H. pylori* é responsável por alterações morfológicas e funcionais na mucosa gástrica já está bem definido. É considerada a causa mais frequente de gastrite crônica (GOODGAME e col., 1995), e sua presença na mucosa gástrica está virtualmente sempre associada a inflamação (GENTA e GRAHAM 1994 a).

O *Helicobacter pylori* e a gastrite aguda

A comprovada associação entre a infecção pelo *H. pylori* com manifestações clínicas e alterações histopatológicas compatíveis com gastrite aguda foi obtida com a ingestão voluntária do microorganismo por Marshall (MARSHALL e cols., 1985 a) e Morris (MORRIS e NICHOLSON, 1987). Há alguns relatos de infecção natural (FROMMER e cols., 1988, GRAHAM e cols., 1988, ROCHA e cols., 1991, SOBALA e cols., 1991), nos quais frequentemente se observam manifestações clínicas, endoscópicas e anátomo-patológicas semelhantes àquelas descritas em contaminação voluntária ou iatrogênica, como o desenvolvimento de hipocloridria ou

acloridria nos primeiros dias após a infecção (PETERSON e cols., 1987, FROMMER e cols., 1988, GRAHAM e cols., 1988, SOBALA e cols., 1991) assim como a boa resposta clínica, histológica e endoscópica com o tratamento antimicrobiano (ROCHA e cols., 1991).

Ao exame histopatológico da mucosa gástrica caracteristicamente se observa infiltrado inflamatório polimorfonuclear na lâmina própria e também no epitélio, além de linfócitos e células plasmáticas (MARSHALL e cols., 1985 a, FROMMER e cols., 1988, ROCHA e cols., 1991, SOBALA e cols., 1991, GOODGAME e cols., 1995).

O *Helicobacter pylori* e a gastrite crônica

Parece certo que após a infecção aguda o *H. pylori* permanece indefinidamente na maioria das pessoas (GENTA e GRAHAM, 1994 a, SIPPONEN, 1995) e que a evolução natural da infecção está invariavelmente associada ao desenvolvimento de gastrite crônica (MARSHALL e cols., 1985 a, MORRIS e cols., 1991, LAMBERT e cols., 1995).

A gastrite crônica associada ao *H. pylori* é uma condição heterogênea quanto à intensidade e extensão da inflamação (WYATT, 1995). Classicamente se observa um número aumentado de células mononucleares na lâmina própria, principalmente linfócitos e plasmócitos e, na maior parte dos casos, infiltração neutrofílica da superfície e do epitélio foveolar (YARDLEY, 1990). Raramente o microorganismo é encontrado em mucosa gástrica normal (MARSHALL e WARREN,

1984, GOODWIN e cols., 1985). Além disso, a presença de um infiltrado inflamatório linfocítico formando agregados linfóides com centros germinativos tem sido considerado o resultado anátomo-patológico mais marcante da infecção pelo *H. pylori* (GENTA e HAMMER, 1994). Possivelmente esses agregados linfóides representam a resposta imune específica contra o *H. pylori* (WYATT e RATHBONE, 1988, STOLTE e EIDT, 1989) estando em andamento estudos para confirmar esta hipótese (GENTA e GRAHAM, 1994 a).

A intensidade e a topografia da inflamação parecem ser determinantes da evolução para doença inflamatória gastroduodenal (úlceras gástricas ou úlcera duodenal) ou para as neoplasias gástricas (CORREA, 1995 b, SIPONNEN, 1995, WYATT, 1995). As diferentes evoluções da infecção dependem também de fatores relacionados ao hospedeiro, como o microambiente gástrico (KUIPERS e cols., 1995 a), além de diferentes capacidades de lesão das diversas cepas de *H. pylori* (FOX e cols., 1992).

Quando a colonização bacteriana ocorre predominante ou exclusivamente no antro, costuma ser acompanhada por um denso infiltrado de linfócitos e plasmócitos, que envolve todas as camadas da mucosa antral, bem como a mucosa da transição corpo/antro (CORREA, 1995 a). Esse quadro histopatológico denomina-se gastrite não atrófica, gastrite antral difusa, gastrite profunda, gastrite intersticial ou gastrite predominantemente antral (CORREA, 1988), e é encontrado tipicamente em pacientes com úlcera duodenal, não existindo, como regra, atrofia nem metaplasia intestinal (CORREA, 1995 b, WYATT, 1995).

Em outros casos, à infecção associa-se infiltrado inflamatório que envolve o antro e o corpo e se acompanha de atrofia multifocal e de metaplasia intestinal, quadro histológico denominado gastrite atrófica multifocal (CORREA, 1988, CORREA, 1995 b). Esses pacientes podem apresentar úlcera gástrica em algum momento de suas vidas e têm risco aumentado de desenvolver câncer gástrico (CORREA, 1995 b, SIPPONEN, 1995).

As evidências epidemiológicas que associam a infecção crônica pelo *H. pylori* ao câncer gástrico vêm sendo repetidamente demonstradas por diversas pesquisas (FORMAN e cols., 1990, FORMAN e cols., 1991, TALLEY e cols. 1991, EUROGAST STUDY GROUP, 1993, HANSSON e cols. 1993). Três estudos independentes, prospectivos e controlados (FORMANN e cols., 1991, NOMURA e cols., 1991, PARSONETT e cols., 1991), nos quais a infecção prévia representou um aumento marcante no risco de desenvolver carcinoma, suportam estas evidências (PARSONNET, 1993, CORREA, 1995 b).

Estudos recentes têm demonstrado uma possível relação entre a infecção pelo *H. pylori* e o desenvolvimento do linfoma *MALT* (WHOTERSPOON e cols., 1991, HUSSEL e cols., 1993). A relação se faz partindo do princípio que o tecido linfóide associado à mucosa (*MALT* - *Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) é a lesão inicial para o desenvolvimento do linfoma *MALT* e que a formação do *MALT*, no estômago, é uma resposta à infecção pelo *H. pylori* (STOLTE e EIDT, 1989, WYATT e RATHBONE, 1988). Além disso, várias publicações têm relatado a regressão da lesão neoplásica com a erradicação do *H. pylori* (WHOTERSPOON e cols., 1993, BAYERDORFFER e cols., 1995, ROGGERO e cols., 1995). Outra evidência dessa possível associação vem de um estudo experimental no qual se demonstrou a

proliferação *in vitro* de células de linfoma gástrico de células B, de baixo grau (linfoma *MALT*), na presença de células T estimuladas pelo *H. pylori* (HUSSEL e cols., 1993).

Diante das evidências de que a infecção pelo *H. pylori* induz frequentemente lesões na mucosa gástrica, e que as doenças gastroduodenais associadas são provavelmente dependentes dessas alterações, o estudo anátomo-patológico da mucosa infectada é um dos caminhos para o entendimento dos mecanismos etiopatogênicos das doenças ácido-pépticas e das neoplasias gástricas.

2- OBJETIVOS

1- Comparar a frequência de inflamação, de atividade da gastrite e de atrofia, metaplasia intestinal e folículo linfóide na mucosa de corpo e de antro gástrico, na presença de infecção pelo *H. pylori*, com a frequência das mesmas alterações na mucosa de corpo e de antro gástrico de indivíduos sem infecção.

2- Comparar a intensidade da inflamação e a intensidade da atividade da gastrite na mucosa de corpo gástrico com as mesmas alterações na mucosa de antro gástrico, na presença de infecção pelo *H. pylori*.

3- Comparar a frequência de atrofia, metaplasia intestinal e folículo linfóide na mucosa de corpo com a frequência de atrofia, metaplasia intestinal e folículo linfóide na mucosa de antro, na presença de infecção pelo *H. pylori*.

3- CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1- CASUÍSTICA

Foram estudados todos os pacientes e voluntários (sintomáticos ou assintomáticos) encaminhados para o Serviço de Endoscopia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina no período de agosto de 1994 a junho de 1995.

Todos os pacientes foram informados do protocolo de estudo e assinaram um termo de consentimento (**ANEXO I**) para participação no mesmo.

Seleção da amostra:**1ª etapa:**

Os indivíduos foram previamente submetidos a um questionário (ANEXO II).

Critérios de exclusão:

Foram excluídos do estudo os pacientes com história de uso de anti-inflamatórios não esteróides e/ou antibióticos, num período de até seis semanas antes do exame, bem como os pacientes com diagnóstico endoscópico de varizes de esôfago e/ou gastropatia hipertensiva, e aqueles submetidos a exame de urgência e a exame endoscópico para procedimentos terapêuticos.

Foram realizados no período de agosto de 1994 a junho de 1995, 154 exames endoscópicos no mesmo número de indivíduos. Excluíram-se na primeira etapa, 61 pacientes, permanecendo no estudo 93 pacientes, dos quais 24 foram voluntários (8 assintomáticos e 16 com sintomas dispépticos).

3.2- MÉTODOS

Endoscopia digestiva alta:

Preparo:

Os pacientes foram submetidos a preparo para o exame endoscópico, que consistia de jejum de 12 horas e anestesia tópica da orofaringe com xilocaína spray, procedendo-se, a critério do examinador, sedação com Midazolam 5 mg ou Diazepam 10 mg, endovenosos, em alguns pacientes.

Exame Endoscópico:

Todos os exames endoscópicos foram realizados pela autora, utilizando aparelhos de fibroendoscopia da marca Olympus (modelos GIF QW e GIF XQ30) e da marca Pentax (modelo 29H), e pinças para biópsias compatíveis com os aparelhos, todas com abertura máxima de 0,7 cm.

Após cada exame o aparelho e as pinças eram lavados com água e sabão neutro, seguindo-se a imersão em glutaraldeído a 2% por um período mínimo de 10 minutos, e nova lavação com água e sabão neutro.

Além das biópsias para o estudo foram realizadas, quando necessário, biópsias para esclarecimento diagnóstico das lesões encontradas. Os laudos

endoscópicos (**ANEXO III**) foram emitidos considerando-se as orientações descritas na classificação de Sydney (CASTRO e cols., 1991).

Dez fragmentos da mucosa gástrica foram retirados de cada paciente, sendo seis de antro e quatro de corpo. Do antro foram retirados dois fragmentos de uma área compreendendo os dois centímetros proximais ao piloro, que foram imediatamente colocados em frasco contendo uréia de Christensen modificada, além de um de parede anterior, um de parede posterior, um de pequena curvatura e um de grande curvatura, que foram colocados em frasco contendo formol a 10% e encaminhados ao Serviço de Anatomia Patológica. Do corpo foram obtidos um fragmento de parede anterior, um de parede posterior, um de pequena curvatura e um de grande curvatura, que também foram enviados ao Serviço de Anatomia Patológica em frasco contendo formol a 10%.

Teste da urease:

Foi realizado utilizando-se um frasco contendo 0,5 ml de uréia de Christensen modificada (MC NULTY e cols.,1989). Após a colocação dos dois fragmentos de mucosa antral neste meio, o material foi deixado à temperatura ambiente por 24 horas. Foram feitas leituras no final da primeira, segunda , sexta e vigésima quarta horas (**ANEXO IV**), sempre pela autora. O teste foi considerado positivo quando se observou, dentro de 24 horas, mudança de coloração amarelo-marrom para rosa-vermelho (MASSUDA e BOYD, 1993)

Exame histopatológico:

O material, fixado em formol a 10%, foi recebido pelo Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário e processado de acordo com a rotina do mesmo. Foram realizados cortes de 5 μm e as lâminas foram coradas pela hematoxilina e eosina e pelo corante de Giemsa, o último para pesquisa do *H. pylori*.

Todas as lâminas foram analisadas por dois patologistas, professores do Departamento de Patologia do Centro de Ciências da Saúde, que não tinham conhecimento dos resultados da endoscopia digestiva alta nem do teste da urease. Após a análise individual de todo o material, havendo discordância entre os dois examinadores, procedeu-se a avaliação conjunta, cuja conclusão era considerada o laudo definitivo.

A avaliação histopatológica foi realizada utilizando-se os critérios da classificação de Sydney (**ANEXO V**), que compreende a análise da presença e da intensidade da inflamação, da atividade da gastrite, da atrofia, da metaplasia intestinal e do achado do *H. pylori*, além da pesquisa sistemática de folículos linfóides (**Tabela 1**).

TABELA 1: Definição das variáveis analisadas no estudo histopatológico :

Inflamação*	presença de mononucleares na lâmina própria; graduada em leve, moderada ou acentuada.
Atividade da gastrite*	presença de neutrófilos na lâmina própria ou intra-epiteliais; graduada em leve (infiltração de 1/3 das fovéolas e superfície), moderada (entre 1/3 e 2/3) e intensa (mais que 2/3)
Atrofia*	perda ou diminuição das glândulas gástricas.
Metaplasia intestinal*	substituição focal ou difusa do epitélio foveolar e glandular por epitélio do tipo intestinal.
Folículos linfóides**	agregados de linfócitos intramucosos com centro germinativo ou com áreas claras compostas por grandes células circundadas por linfócitos maduros, sugerindo que o centro germinativo pudesse estar presente em cortes mais profundos.
<i>Helicobacter pylori</i> ***	pequenos bacilos espiralados localizados na superfície do epitélio e das fovéolas, sob a camada de muco.

*ANDREW e cols., 1994, CASTRO e cols., 1991.

**GENTA e HAMMER, 1994.

***ROBERT e WEINSTEIN, 1993.

2ª etapa:

Critérios de seleção

Grupo de estudo:

Foram incluídos no grupo de estudo todos os pacientes que apresentavam teste da urease positivo e pesquisa histológica positiva do *H. pylori* na mucosa gástrica.

Grupo controle:

Foram incluídos no grupo controle todos os pacientes que apresentavam teste da urease negativo, pesquisa histológica do *H. pylori* negativa, ausência de lesão gastroduodenal à endoscopia e ausência de história prévia de úlcera gástrica ou duodenal.

3ª etapa:

Dos 93 pacientes que foram inicialmente selecionados para participar do estudo, nove foram retirados, sete do grupo de estudo (dois por perda de material durante os procedimentos, três por apresentarem à histologia número diferente de fragmentos de corpo e antro e dois por apresentarem teste da urease positivo e pesquisa histológica negativa do *H. pylori*) e dois do grupo controle (um por apresentar história pregressa de úlcera péptica e um por apresentar teste da urease negativo e presença de *H. pylori* à histologia).

Permaneceram no estudo 84 pacientes, 64 no grupo de estudo e 20 no grupo controle. Oito voluntários (três sintomáticos e cinco assintomáticos) foram incluídos no grupo controle e 16 (treze sintomáticos e três assintomáticos) foram incluídos no grupo de estudo.

Análise estatística

As relações entre as variáveis foram analisadas através do teste t de Student, teste exato de Fisher, teste qui-quadrado, teste qui-quadrado com correção de Yates e teste de Wilcoxon (*Wilcoxon signed rank test*), adotando-se como significativo $p < 0,05$. Utilizou-se o programa *Statistica*, StatSof Inc., 1993.

4- RESULTADOS

A idade média dos pacientes estudados foi de 34,6 anos, (extremos de 14 e 81 anos), com desvio padrão de 15,4 anos, sendo 44% (47 pacientes) do sexo masculino.

O grupo de estudo (GRUPO I) constituiu-se de 64 pacientes, com idade média de 36,9 anos (extremos de 14 e 81 anos), desvio padrão de 16,2 anos, sendo 60% (38 pacientes) do sexo masculino.

O grupo controle (GRUPO II) foi formado por 20 pacientes, com idade média de 27,1 anos (extremos de 14 e 52 anos), desvio padrão de 9,8 anos, sendo 45% (9 pacientes) do sexo masculino.

A **Tabela 2** descreve a distribuição quanto a idade média e o sexo dos GRUPOS I e II.

TABELA 2: Distribuição por idade média e sexo dos pacientes dos GRUPOS I e II:

	n	idade média* (desvio padrão)	sexo (rel masc./fem)
GRUPO I	64	36,9 (± 16,2)	1,46
GRUPO II	20	27,1 (± 9,8)	0,81

***Teste t de Student: p=0,0009**

Dos 64 pacientes do GRUPO I, 45% (29 pacientes) apresentavam endoscopia digestiva alta normal e 22% (14 pacientes) apresentavam mais de um diagnóstico endoscópico. Quatro pacientes do GRUPO II apresentavam esofagoscopia anormal, dois com hérnia hiatal e 2 com hérnia hiatal associada a esofagite erosiva (**Tabela 3**).

TABELA 3: Distribuição dos diagnósticos endoscópicos observados nos Grupos I e II.

	GRUPO I	GRUPO II
Normal	29	16
Gastrite erosiva (plana/elevada)	14	-
Gastrite atrófica	4	-
Úlcera gástrica	8	-
Úlcera duodenal	5	-
Esofagite erosiva	9	2
Hérnia hiatal	4	4
Duodenite erosiva	6	-
Angiodisplasia gástrica	1	-
Pólipo gástrico	1	-

Quatorze pacientes do GRUPO I e 2 pacientes do GRUPO II apresentavam mais de um diagnóstico endoscópico.

1- Distribuição das alterações histopatológicas da mucosa de antro e corpo, do**GRUPO I:**

As alterações histopatológicas encontradas nos 512 fragmentos de biópsia gástrica (256 de corpo e 256 de antro) dos pacientes do GRUPO I estão resumidas nas Tabelas 4 e 5.

TABELA 4: Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de antro do GRUPO I:

	n= 64	%
<i>Helicobacter pylori</i> *	60	94
Inflamação **	62	97
Atividade da Gastrite	61	95
Atrofia	7	11
Metaplasia Intestinal	11	17
Folículo Linfóide	53	83

*Em 4 pacientes a pesquisa histológica do *H. pylori* na mucosa de antro foi negativa, sendo positiva na mucosa de corpo.

**Em um paciente não foi observada inflamação em antro nem em corpo e, no outro não havia inflamação em antro mas havia em corpo.

Tabela 5: Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de corpo do GRUPO I:

	n= 64	%
<i>Helicobacter pylori</i> *	62	97
Inflamação	50	78
Atividade da Gastrite	50	78
Atrofia	3	5
Metaplasia Intestinal	4	6
Folículo Linfóide	43	67

*Em 2 pacientes a pesquisa histológica do *H. pylori* na mucosa de corpo foi negativa mas foi positiva na mucosa de antro.

2- Distribuição das alterações histopatológicas da mucosa de antro e corpo do

GRUPO II:

As alterações histopatológicas encontradas nos 160 fragmentos de biópsia gástrica (80 de corpo e 80 de antro) dos pacientes do GRUPO II estão resumidas nas Tabelas 6 e 7.

TABELA 6: Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de antro do GRUPO II:

	n= 20	%
<i>Helicobacter pylori</i>	-	-
Inflamação	2	10
Atividade da Gastrite	2	10
Atrofia	-	-
Metaplasia Intestinal	-	-
Folículo Linfóide*	1	5

*O paciente apresentava, concomitantemente, folículo linfóide na mucosa de antro e de corpo.

Tabela 7: Alterações histopatológicas dos fragmentos de biópsia de corpo do GRUPO II:

	n= 20	%
<i>Helicobacter pylori</i>	-	-
Inflamação	2	10
Atividade da Gastrite	2	10
Atrofia	-	-
Metaplasia Intestinal	-	-
Folículo Linfóide*	4	20

*Um dos pacientes apresentava, concomitantemente, folículo linfóide na mucosa de corpo e de antro.

3- Comparação das alterações histopatológicas observadas na mucosa de antro entre os GRUPOS I e II:

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os GRUPOS I e II quanto à presença, na mucosa de antro, de infiltrado inflamatório mononuclear ($p < 0,001$), infiltrado inflamatório polimorfonuclear ($p < 0,001$), metaplasia intestinal ($p = 0,04$) e achado de folículo linfóide ($p < 0,001$). Por outro lado, não houve diferença estatisticamente significativa quanto à presença de atrofia na mucosa de antro dos GRUPOS I e II ($p = 0,13$).

O resumo da relação entre as alterações histopatológicas encontradas em antro entre os GRUPOS I e II encontra-se nas Tabelas 8 a 12.

TABELA 8: Distribuição da inflamação no antro nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com inflamação	62	2
sem inflamação	2	18

Teste exato de Fisher: $p < 0,001$

TABELA 9: Distribuição da atividade da gastrite no antro nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com atividade	61	2
sem atividade	3	18

Teste exato de Fisher: $p < 0,001$

TABELA 10: Distribuição da atrofia no antro nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com atrofia	7	-
sem atrofia	57	20

Teste exato de Fisher: $p = 0,13$

A metaplasia intestinal foi observada em 17% dos casos (11 pacientes) do GRUPO I, o que foi estatisticamente mais frequente do que no GRUPO II (**Tabela 11**).

TABELA 11: Distribuição da metaplasia intestinal no antro nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com metaplasia	11	-
sem metaplasia	57	20

Teste exato de Fisher: p=0,04

A frequência do achado de folículo linfóide na mucosa de antro dos pacientes do GRUPO I foi significativamente maior ($p < 0,001$) do que no GRUPO II, onde apenas 1 paciente apresentava folículo linfóide (**Tabela 12**).

TABELA 12: Distribuição do achado de folículo linfóide no antro nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com folículos	53	1
sem folículos	11	19

Teste exato de Fisher: $p < 0,001$

4- Comparação entre as alterações histopatológicas na mucosa de corpo nos GRUPOS I e II:

A avaliação das mesmas variáveis (inflamação, atividade, atrofia, metaplasia intestinal e folículo linfóide) na mucosa de corpo dos GRUPOS I e II revela diferenças estatisticamente significativas na frequência de inflamação ($p < 0,001$), atividade da gastrite ($p < 0,001$) e achado de folículo linfóide ($p < 0,001$), como pode ser

observado nas **Tabelas 13 a 15**. Quatorze pacientes do GRUPO I apresentavam fragmentos de biópsia de corpo gástrico sem infiltração inflamatória mononuclear ou polimorfonuclear.

TABELA 13: Distribuição da inflamação no corpo nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com inflamação	50	2
sem inflamação	14	18

Teste exato de Fisher: $p < 0,001$

TABELA 14: Distribuição da atividade da gastrite no corpo nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com atividade	50	2
sem atividade	14	18

Teste exato de Fisher: $p < 0,001$

TABELA 15: Distribuição do achado de folículo linfóide no corpo nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com folículo	43	4
sem folículo	21	16

Teste exato de Fisher: $p < 0,001$

Não observamos diferenças estatisticamente significativas quanto à presença de atrofia ($p=0,43$) e de metaplasia intestinal ($p=0,32$) em fragmentos de mucosa de corpo gástrico, nos GRUPOS I e II (**Tabelas 16 e 17**).

TABELA 16: Distribuição da atrofia no corpo nos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com atrofia	3	-
sem atrofia	61	20

Teste exato de Fisher: $p=0,43$

TABELA 17: Distribuição da metaplasia intestinal no corpo dos GRUPOS I e II:

	GRUPO I (n=64)	GRUPO II (n=20)
com metaplasia	4	-
sem metaplasia	60	20

Teste exato de Fisher: p=0,32

5- Comparação entre as alterações histopatológicas observadas na mucosa de corpo e antro dos pacientes do GRUPO I:

Observamos diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito à inflamação e à atividade da gastrite ao compararmos a mucosa de corpo e de antro dos pacientes do GRUPO I (Tabelas 18 e 19).

TABELA 18: Distribuição da inflamação em corpo e em antro no GRUPO I:

	CORPO (n=64)	ANTRO (n=64)
com inflamação	50	62
sem inflamação	14	2

Teste χ^2 (correção de Yates): p=0,001

TABELA 19: Distribuição da atividade da gastrite em corpo e em antro no GRUPO I:

	CORPO (n=64)	ANTRO (n=64)
com atividade	50	61
sem atividade	14	3

Teste χ^2 (correção de Yates): p=0,009

Além de mais frequentes na mucosa de antro, a inflamação e a atividade da gastrite mostraram-se também estatisticamente mais intensas do que em corpo, como pode ser observado nas **Tabelas 20 e 21**.

TABELA 20: Distribuição quanto ao grau de inflamação em corpo e em antro no GRUPO I:

	ausente	leve	moderada	intensa
corpo	14	27	14	9
antro	1	18	36	9

Teste de Wilcoxon: $p < 0,001$

TABELA 21: Distribuição quanto ao grau de atividade da gastrite em corpo e em antro no GRUPO I:

	ausente	leve	moderada	intensa
corpo	14	31	12	7
antro	3	17	35	9

Teste de Wilcoxon: $p < 0,001$

As mucosas de corpo e de antro gástrico dos pacientes do GRUPO I apresentaram aspecto semelhante no que diz respeito à atrofia, à metaplasia intestinal e ao achado de folículo linfóide (**Tabelas 22, 23 e 24**).

TABELA 22: Distribuição da atrofia em corpo e em antro no GRUPO I:

	CORPO (n=64)	ANTRO (n=64)
com atrofia	3	7
sem atrofia	61	57

Teste χ^2 (correção de Yates): $p = 0,32$

TABELA 23: Distribuição da metaplasia intestinal em corpo e em antro no GRUPO I:

	CORPO (n=64)	ANTRO (n=64)
com metaplasia intestinal	4	11
sem metaplasia intestinal	60	53

Teste χ^2 (correção de Yates): p=0,09

TABELA 24: Distribuição do achado de folículo linfóide em corpo e em antro no GRUPO I:

	CORPO (n=64)	ANTRO (n=64)
com folículo	43	53
sem folículo	21	11

Teste χ^2 (correção de Yates): p=0,06

5. DISCUSSÃO

A publicação de Marshall e Warren, em 1984, correlacionando o então recém identificado bacilo no epitélio gástrico com a presença de inflamação (MARSHALL e WARREN, 1984), foi o ponto de partida para uma série enorme de estudos que têm procurado esclarecer aspectos histopatológicos e fisiopatológicos das doenças inflamatórias e neoplásicas do estômago.

O conceito de que o *H. pylori* é a causa mais frequente de gastrite crônica ativa é indiscutível (GENTA e GRAHAM, 1994 a, LAMBERT e cols., 1995). A alta prevalência da infecção pelo *H. pylori*, sua forte tendência a cronicidade, bem como a aceitação, cada vez maior, do importante papel desse microorganismo na patogênese das doenças inflamatórias gastroduodenais e, possivelmente, das neoplasias gástricas, sustentam o interesse e a preocupação em relação ao assunto.

A distribuição focal ou segmentar do *H. pylori* na superfície da mucosa gástrica (**FIGURA 1**) (MARSHALL e WARREN, 1984, ROBERT e WEINSTEIN, 1993) é responsável, em parte, pela diferença de sensibilidade dos diversos testes diagnósticos (GOODWIN e cols., 1985, MC NULTY e cols., 1989, VIEIRA, 1993). Nesse estudo, 6% dos pacientes apresentaram, concomitantemente, teste da urease positivo e pesquisa histológica negativa no antro, semelhante ao achado na literatura (MC NULTY e cols., 1989, VIEIRA, 1993).

Se considerarmos que a infecção pelo *H. pylori* acomete cerca de metade da população do mundo (LAMBERT e cols., 1995), e que está fortemente relacionada a doenças gastroduodenais, é possível que grande parte dos fragmentos de biópsia gástrica examinados rotineiramente apresentem esse microorganismo. Anteriormente, esse aspecto passava despercebido (MARSHALL, 1983) e as diversas alterações histopatológicas que eram observadas não tinham especificidade etiológica, principalmente aquelas menos intensas, que eram consideradas como parte de um espectro de variações da normalidade (OWEN, 1986, ROBERT e WEINSTEIN, 1993, GOODGAME e cols., 1995).

O infiltrado inflamatório observado na lâmina própria da mucosa gástrica de indivíduos idosos, até recentemente considerado uma alteração própria do envelhecimento (OWEN, 1986), hoje é traduzido como possível consequência da infecção pelo *H. pylori* (WYATT e RATHBONE, 1988, GENTA e GRAHAM, 1994 a). Além disso a presença de folículos linfóides, também relacionados anteriormente como estruturas normais da mucosa gástrica (OWEN, 1986, MORSON e DAWSON, 1990), passaram a ser considerados típicos, se não patognomônicos da infecção pelo *H. pylori*, tanto em adultos (WYATT e RATHBONE, 1988, STOLTE e EIDT, 1989,

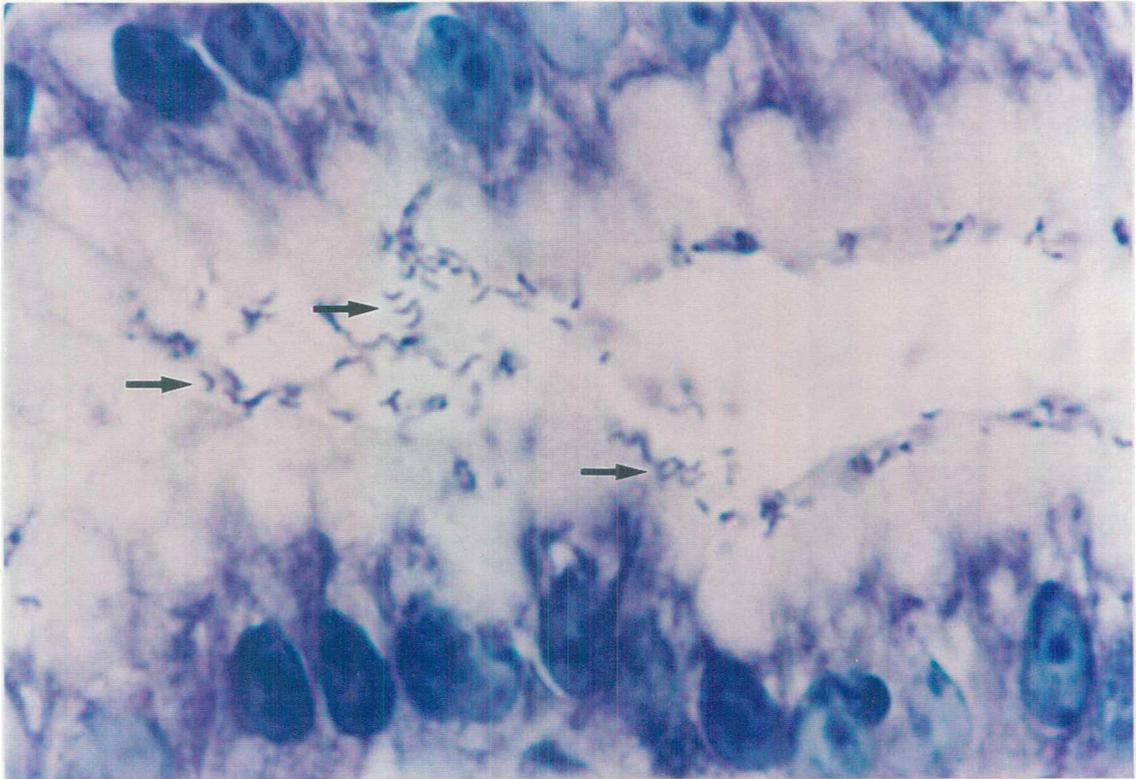


FIGURA 1 - *Helicobacter pilory* (→) em fovéola gástrica (Giemsa, 1000X).

YARDLEY, 1990, GENTA e HAMMER, 1994, ZAITOUN 1995) como em crianças (ROSH e cols., 1992).

Os estudos atuais revelam forte correlação entre a infecção pelo *H. pylori* e alterações anátomo-patológicas na mucosa gástrica, não só com respeito à inflamação (MARSHALL, 1983, MARSHAL e cols., 1985 a, COELHO e cols., 1987, DRUMM e cols., 1987, BAYERDORFFER e cols., 1989, DOOLEY e cols., 1989, HANSING e cols., 1992, RESENDE e cols., 1993, STOLTE e cols., 1995), que varia em extensão e intensidade (BAYERDORFFER e cols., 1992, RUGGE e cols., 1993), como em relação à atrofia (KUIPERS e cols., 1995 b), à metaplasia intestinal (CRAANEN e cols., 1992, EIDT e STOLTE, 1994) e à presença de folículo linfóide (WYATT e RATHBONE, 1988, STOLTE e EIDT, 1989, GENTA e cols., 1993, GENTA e GRAHAM, 1994 b)

Por outro lado a prevalência de *H. pylori* em mucosa gástrica normal geralmente é baixa, na maioria dos estudos variando de zero a 25% dos casos (JONES e cols., 1984, ROLLASON e cols., 1984, PETERSON e cols., 1988, COHEN e cols., 1989, RUGGE e cols., 1993, PRABHU e cols., 1994, KUIPERS e cols., 1995 b).

A alta prevalência de gastrite crônica ativa em antro entre os pacientes com infecção pelo *H. pylori*, amplamente relatada na literatura (COELHO e cols., 1987, MUSGROVE e cols., 1988, QUEIROZ e cols., 1991, SATOH e cols., 1991), também foi observada em nosso estudo, onde 95% dos fragmentos de mucosa de antro do GRUPO I apresentavam infiltrado inflamatório misto.

Dez por cento (2 pacientes) do GRUPO II, ou seja com teste da urease e pesquisa histológica do *H. pylori* negativas, apresentavam gastrite crônica ativa. A presença de inflamação e a atividade da gastrite na mucosa isenta de infecção pelo *H. pylori* também já fora relatada, em frequências variadas, nos grupos controles de outros estudos (COHEN e cols., 1989, RUGGE e cols., 1993, KUIPERS e cols., 1995 b). A variabilidade de resultados está relacionada à sensibilidade e à especificidade do teste ou dos testes utilizados como critério de inclusão no grupo controle, ou ainda pela inclusão de pacientes com outras causas de inflamação, como doença auto-imune (KUIPERS e cols., 1995 b) e uso oculto de anti-inflamatórios não esteróides (TAHA e cols., 1992, CASELLI e cols., 1995). Em nosso estudo, procuramos descartar outras possíveis causas de inflamação na fase inicial de seleção dos pacientes. Poderíamos atribuir à falha no teste da urease e na pesquisa histológica do *H. pylori*, essa última pouco provável quando se utilizam mais de dois (GENTA E GRAHAM, 1994 b) ou mais de quatro fragmentos (BAYERDORFFER e cols., 1989). No entanto, não podemos afirmar se estas alterações não estão relacionadas com infecção prévia pelo *H. pylori*, já que alguns estudos têm demonstrado que a reversibilidade das alterações inflamatórias pode ser lenta, principalmente no que diz respeito ao infiltrado inflamatório monomorfonuclear (RAUWS e cols., 1988, VALLE e cols., 1991, TYTGATT, 1994). A utilização de testes sorológicos poderia identificar infecção prévia pelo *H. pylori*, sem no entanto, afirmar a relação causa-efeito (GOODGAME e cols., 1995).

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à presença, na mucosa de corpo, de atrofia e metaplasia intestinal entre os dois grupos estudados, possivelmente pelo número reduzido da amostra para a análise de variáveis pouco frequentes. Kuipers e colaboradores também não encontraram

diferenças estatisticamente significativas numa análise retrospectiva de fragmentos de corpo gástrico de 58 pacientes positivos e 59 pacientes negativos para infecção, utilizando sorologia e pesquisa histológica do *H. pylori* como critérios de seleção (KUIPERS e cols., 1995 b). Na segunda etapa do estudo, entretanto, após um acompanhamento médio de onze anos e meio, utilizando fragmentos de corpo e antro, observaram um aumento na frequência de atrofia e metaplasia intestinal no grupo de pacientes infectados com o *H. pylori*, sendo significativamente maior apenas em relação à frequência de atrofia, quando comparado ao grupo sem infecção (KUIPERS e cols., 1995 b). Craanem e colaboradores observaram metaplasia intestinal em 34% das biópsias de antro de 289 pacientes portadores de infecção pelo *H. pylori*, significativamente mais frequente do que 15% dos 244 pacientes com pesquisa histológica do *H. pylori* negativa (CRAANEM e cols., 1992), fato também observado em nosso estudo.

Wyatt e Rathbone em 1988, sugeriram que o achado de folículo linfóide associado às alterações inflamatórias observadas na mucosa gástrica representaria aspecto típico da infecção pelo *H. pylori*. Estudando retrospectivamente 419 pares de fragmentos de biópsias de corpo e antro, demonstraram uma frequência de 27,4% (64/235 pacientes) de folículo nos fragmentos de biópsias com gastrite e infecção pelo *H. pylori*, e 0,6% (1/159 pacientes) naqueles sem gastrite e sem infecção pelo *H. pylori* (WYATT e RATHBONE, 1988). Essa impressão inicial tem sido confirmada por vários estudos, nos quais, dependendo da metodologia utilizada, principalmente no que diz respeito ao número de fragmentos e cortes realizados, a associação entre folículo linfóide e inflamação na vigência de infecção pelo *H. pylori*, varia, mas sempre existe (STOLTE, e EIDT, 1989, WOTHERSPOON e cols., 1991, EIDT e STOLTE, 1993, GENTA e GRAHAM, 1994 a, GENTA e HAMMER, 1994). Em nosso estudo,

observamos no GRUPO I, folículos linfóides em antro em 83% dos casos e, em 67% no corpo. Ao compararmos esses dados com a literatura, observamos que a frequência de folículo linfóide associado à infecção pelo *H. pylori*, em nosso estudo, foi maior do que a de diversos autores, como Wyatt e Rathbone (27,4% - 64/235 pacientes), Whoterspoon e colaboradores (28% - 125/450 pacientes), Stolte e Eidt (54% - 1297/2544 pacientes) Genta e Graham (68% - 76/89 pacientes), e semelhante aos achados de Zaiotun (85% - 249/294 pacientes) (WYATT e RATHBONE, 1988, WHOTERSPOON e cols., 1991, STOLTE EIDT, 1989, GENTA e GRAHAM, 1994 b, ZAITOUN, 1995). Vale salientar que nestes estudos, a localização das biópsias e o número de fragmentos utilizados para análise foi variado e, em alguns deles não descrito.

A associação entre a infecção pelo *H. pylori* e a presença de folículo linfóide na mucosa gástrica, pela importância da relação causal com o desenvolvimento de tecido linfóide associado à mucosa e de linfoma *MALT*, tem sido assunto de grande interesse (WOTHERSPOON e cols., 1991). Robert Genta demonstrou, pela primeira vez em 1993, em estudo de cortes seriados de todo o fragmento que apresentasse agregado linfóide, que os portadores de infecção pelo *H. pylori* (62 pacientes) apresentavam, no mínimo, um folículo linfóide na mucosa gástrica e que nenhum dos pacientes com sorologia negativa e pesquisa histológica negativa para o *H. pylori* (20 pacientes) apresentava folículo linfóide (GENTA e cols., 1993). Analisando pelo menos 8 fragmentos de biópsias gástricas de indivíduos portadores de gastrite por *H. pylori*, este mesmo autor encontrou folículo linfóide em 100% dos casos (60 pacientes) e em nenhum dos 20 pacientes com sorologia e pesquisa histológica negativas para *H. pylori* (GENTA e GRAHAM, 1994 a).

Observamos diferença estatisticamente significativa entre os GRUPOS I e II, quanto à frequência de achado de folículo linfóide. Quatro pacientes (20%) do GRUPO II apresentavam folículo linfóide, o que pode ser explicado, ou por outras causas de estimulação antigênica (SORRENTINO e cols., 1994), ou por infecção prévia pelo *H. pylori*, da qual restaria como seqüela histológica a presença de folículo linfóide (TYTGAT, 1994, BATTAGLIA e cols., 1995, GOODGAME e cols., 1995) ou ainda, pela circunstância de esses pacientes apresentarem testes da urease e pesquisa histológica falsos-negativos. Novamente, como na análise em relação à inflamação no GRUPO II, a realização de teste sorológico poderia ser útil para esclarecer estes aspectos (GOODGAME e cols., 1995).

Estudos comparativos demonstram que a colonização da mucosa gástrica pelo *H. pylori* tem uma distribuição difusa, sendo ele observado na mucosa de corpo e de antro em proporções semelhantes (QUEIROZ e cols., 1988, STOLTE e cols., 1990, QUEIROZ e cols., 1991, BAYERDORFFER e cols., 1992, GENTA e GRAHAM, 1994 b, KUIPERS e cols., 1995 a), o que também observamos em nosso estudo.

Embora a distribuição da infecção seja uniforme, é sabido que a resposta inflamatória no antro é mais frequente e mais intensa do que no corpo (DOOLEY e cols., 1989, STOLTE e EIDT, 1990, BAYERDORFFER e cols., 1992, RUGGE e cols., 1993, GENTA e GRAHAM, 1994 b, WYATT, 1995), o que também observamos nos pacientes do GRUPO I nos quais ocorreu uma frequência estatisticamente maior de inflamação em antro (**Figura 2**) do que em corpo (**Figura 3**)

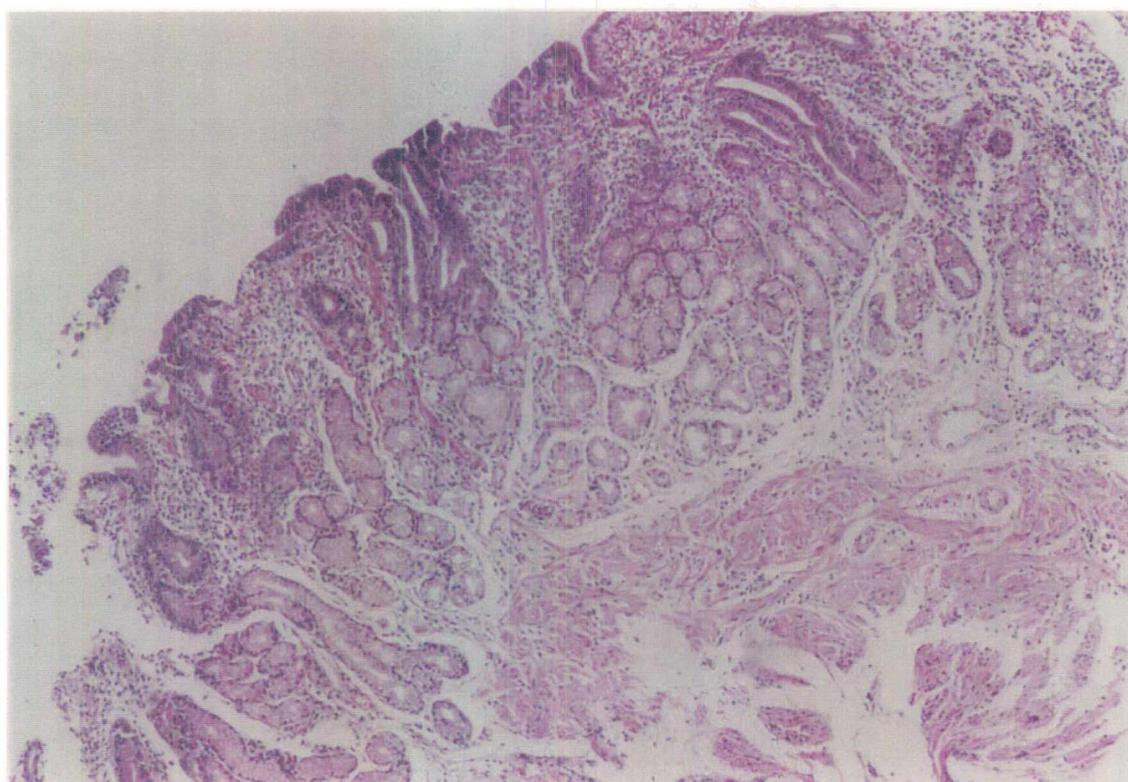


FIGURA 2 - Inflamação crônica em mucosa de antro gástrico (HE, 40X).

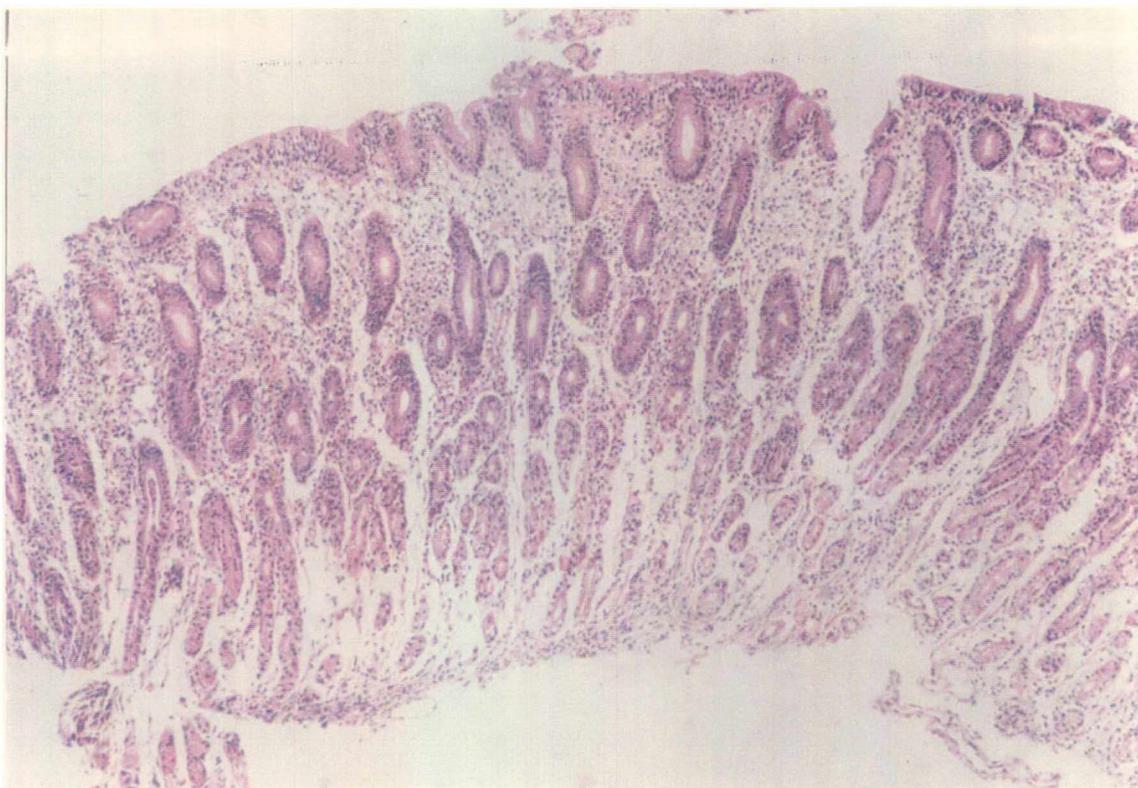


FIGURA 3 - Inflamação crônica em mucosa de corpo gástrico (HE, 40X).

(**Tabela 18**), e a gastrite foi mais frequentemente ativa (**Figura 4**) em antro do que em corpo (**Tabela 19**).

Essa diferença na extensão e intensidade da inflamação parece ter papel importante no que diz respeito ao desenvolvimento das doenças inflamatórias e neoplásicas associadas à infecção pelo *H. pylori* (WYATT, 1995, CORREA, 1995 b SIPPONEN, 1995). Em virtude do pequeno número de pacientes em cada grupo de diagnósticos endoscópicos (**Tabela 3**) não foi possível estabelecer a associação entre as duas formas de expressão histopatológica da infecção pelo *H. pylori*, quais sejam a inflamação predominante em antro e frequentemente associada à úlcera duodenal, e a encontrada em indivíduos com úlcera gástrica e neoplasia, que apresentam infiltrado inflamatório, atrofia multifocal e metaplasia intestinal envolvendo antro e corpo, com os diversos achados endoscópicos. Em relação ao desenvolvimento de atrofia e metaplasia intestinal (**Figura 5**) em corpo e em antro, não observamos diferença estatisticamente significativa, possivelmente pelo número reduzido de pacientes para análise de variáveis pouco frequentes. Eidt e Stolte, estudando fragmentos de biópsia de corpo e antro de 1446 pacientes com infecção pelo *H. pylori*, encontraram uma frequência estatisticamente maior de metaplasia intestinal na mucosa de antro, de 23%, quando comparada à mucosa de corpo, onde encontraram apenas em 3% dos casos (EIDT e STOLTE, 1994).

Quando estudamos a intensidade da inflamação e a atividade da gastrite em corpo e antro, dos pacientes do GRUPO I, observamos maior intensidade e atividade da gastrite crônica em antro gástrico (**Tabelas 19 e 20**), dados semelhantes aos encontrados na literatura (MUSGROVE e cols., 1988, QUEIROZ e

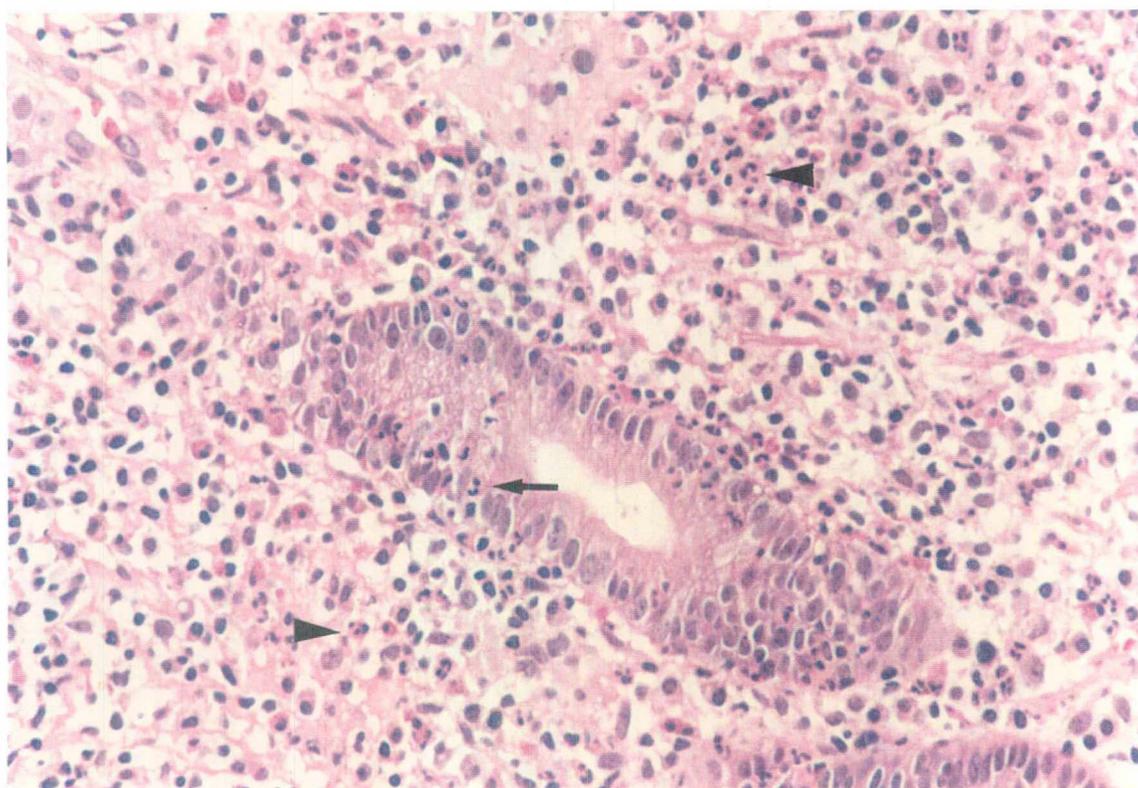


FIGURA 4 - Atividade da gastrite representada por neutrófilos na lâmina própria (>) e permeando o epitélio foveolar (→) (HE, 400X).

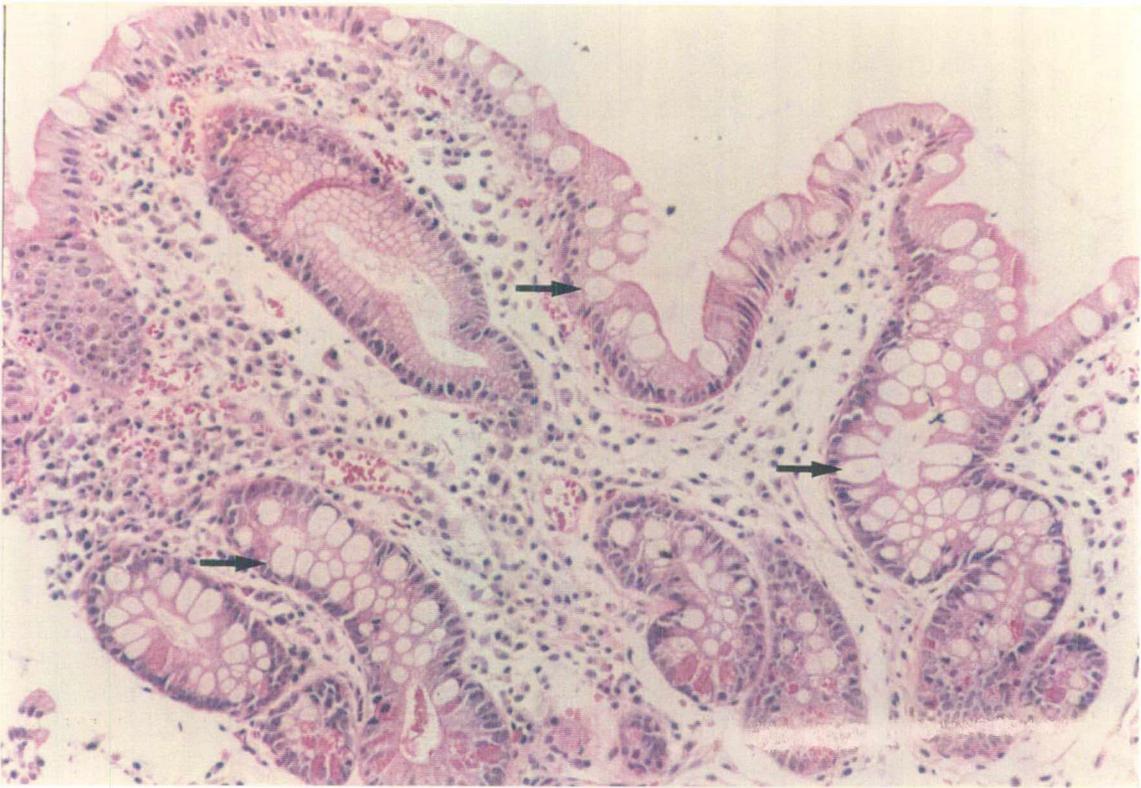


FIGURA 5 - Metaplasia intestinal (→) e atrofia glandular (HE, 100X).

cols., 1988, COHEN e cols., 1989, DOOLEY e cols., 1989, STOLTE e cols., 1990, SATOH e cols., 1991, BAYERDORFFER e cols. 1992, RESENDE e cols. 1993, RUGGE e cols., 1993). Esse achado vai de encontro à idéia de que a infecção pelo *H. pylori* no corpo gástrico, ou não induz resposta inflamatória ou provoca uma resposta menos intensa (WYATT, 1995).

A frequência do achado de folículo linfóide, tanto em mucosa de antro como em corpo, é muito variável na literatura (EIDT e STOLTE, 1993, GENTA e GRAHAM, 1994 b, ZAITOUN, 1995). Essa variabilidade pode ser atribuída às diferentes metodologias de estudo, desde a coleta do material, quando se obtém número e tamanho de fragmentos diferentes, até a utilização de vários cortes histológicos a procura dos centros germinativos, o que obviamente aumenta a chance diagnóstica (GENTA e HAMMER, 1994). Ao compararmos nossos resultados com três estudos semelhantes, observamos uma frequência de folículos linfóides em antro e corpo de 54% e 15%, respectivamente (EIDT e STOLTE, 1993), de 68% e 54% (GENTA e GRAHAM, 1994 b) e de 78% e 41% (ZAITOUN, 1995), enquanto que achamos 83% em antro (**Figura 6**) e 67% em corpo.

A menor frequência de folículos linfóides em corpo gástrico é um achado comum na literatura, sendo atribuída à menor resposta inflamatória que ocorre na mucosa deste segmento do estômago quando infectada pelo *H. pylori* (GENTA e GRAHAM, 1994a, KUIPERS e cols., 1995 a), havendo correlação entre o grau de gastrite e a presença de folículos linfóides (ZAITOUN, 1995). Em nosso estudo, não observamos diferença estatisticamente significativa ($p=0,06$) entre a frequência de folículos em corpo e em antro, embora a inflamação e a atividade tenham sido significativamente mais frequentes no segundo.

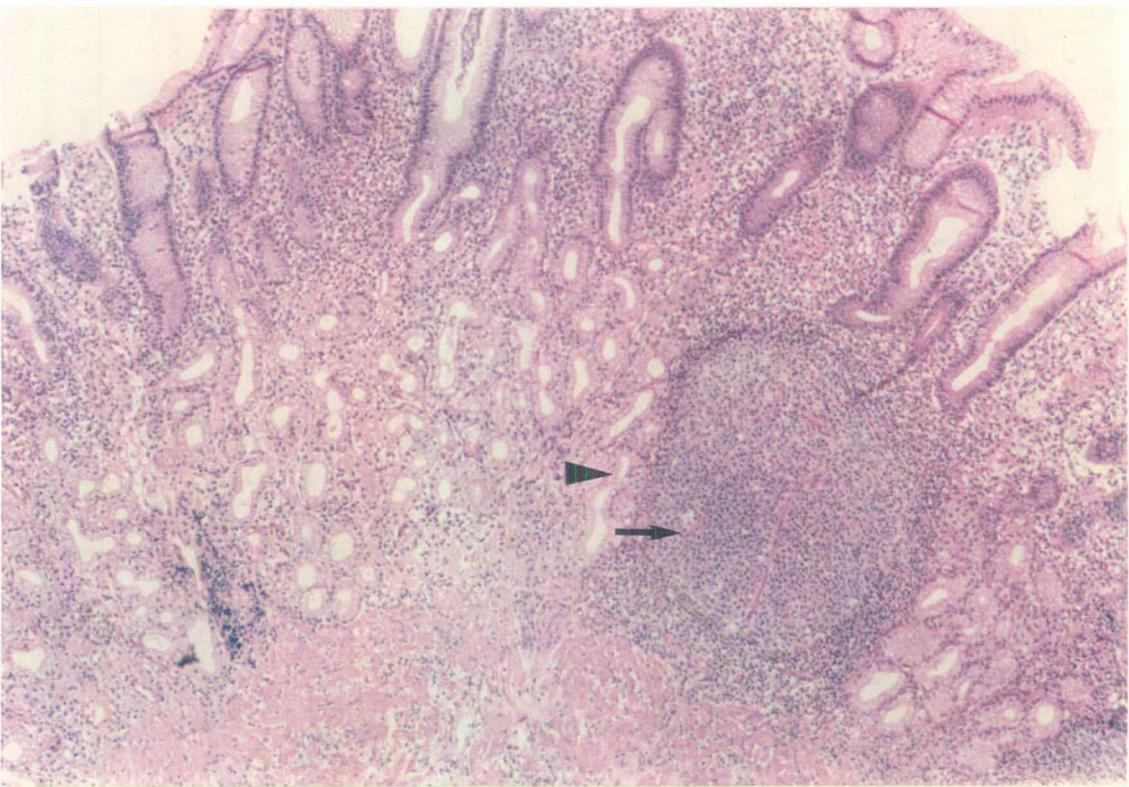


FIGURA 6 - Inflamação crônica em mucosa de antro gástrico com folículo linfóide (>) exibindo centro germinativo (→) (HE, 40X).

Embora ainda não se conheçam todos os mecanismos pelos quais a infecção pelo *H. pylori* determina lesão de mucosa nem a razão da existência de diferentes manifestações clínicas e formas de evolução da infecção, está claro que o *H. pylori* causa inflamação crônica e tem um papel determinante no aparecimento de tecido linfóide associado à mucosa gástrica.

6- CONCLUSÕES

1- A mucosa de corpo e antro gástrico, na presença de infecção pelo *H. pylori*, apresenta inflamação, atividade da gastrite e folículos linfóides mais frequentemente do que a mucosa de corpo e de antro sem infecção.

2- Na presença de infecção pelo *H. pylori*, a inflamação e a atividade da gastrite são mais frequentes e mais intensas em antro do que em corpo gástrico.

3- Na amostra avaliada não foi observada diferença na frequência de atrofia, metaplasia intestinal ou folículo linfóide, entre a mucosa de corpo e de antro gástrico, quando havia infecção pelo *H. pylori*.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Andrew A, Wyatt JI, Dixon MF. Observer variation in the assessment of chronic gastritis according to the Sydney system. *Histopathology* 1994;25:317-322.

Bah A, Saraga E, Armstrong D, Vouillamoz D, Dorta G, Duroux P, Weber B, Froehlich F, Blum AL, Schnegg JF. Endoscopic features of *Helicobacter pylori*-related gastritis. *Endoscopy* 1995;27:593-596.

Battaglia G, Lecis PE, Donisi PM, Benvenuti ME, Leandro G, Pasini M, Gion M, Bergamasco M, Di Mario F°. Lymphoid follicles in gastric mucosa of *Helicobacter pylori* infected patients regress after eradication treatment. *Gastroenterology*, 1995;108:A55.

Bayerdorffer E, Lehn N, Hatz R, Mannes GA, Oertel H, Sauerbruch T, Stolte M. Difference in expression of *Helicobacter pylori* gastritis in antrum and body. *Gastroenterology* 1992;102:1575-1578.

Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, Thiede C, Lehn N, Eidt S, Stolte M. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* 1995;345:1591-1594.

Bayerdorffer E, Oertel H, Lehn N, Kasper G, Mannes GA, Sauerbruch T, Stolte M. Topographic association between active gastritis and *Campylobacter pylori* colonization. *J Clin Pathol* 1989;43:834-839.

Bizzozero B. Ueber die schlauchfoermigen Drusen des Magendarmkanais und die Beziehung ihres Epithels zu dem Oberfachenepithel der Schleimhaut. *Arch f Mikr Anat* 1893;23:82-152.

Blaser MJ. *Helicobacter pylori* and related organisms. In: Mandell GL, Douglas JR, Bennet JE Principles and Practice of Infectious Disease. 4 Ed. New York: Churchill Livingstone, 1995:1956-1964.

Booth L, Holdstock G, MacBride H, Hawtin P, Gibson Jr, Ireland A, Bamforth J, Duboulay CE, Lloyd RS, Pearson AD. Clinical importance of *Campylobacter pyloridis* and associated serum IgG and IgA antibody responses in patients undergoing upper gastrointestinal endoscopy. *J Clin Pathol* 1986;39:215-219.

Buck GE. *Campylobacter pylori* and gastroduodenal disease. Clin Microbiol Rev 1990;3:1-12.

Carpenter HA, Talley NJ. Gastroscopy is incomplete without biopsy: clinical relevance of distinguishing gastropathy from gastritis. Gastroenterology 1995;108:917-924.

Caselli M, LaCorte R, DeCarlo L, Aleotti A, Trevisani L, Ruina M, Trotta F, Alvisi V. Histological findings in gastric mucosa in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Clin Pathol 1995;48:553-555.

Castro LP. Gastrites . Uma visão atual. Acta Gastroent Latinoamer 1994;24:175-193.

Castro LP, Barbosa AJA. Gastrite vs gastropatia. GED 1995;14:247-250

Castro LP, Oliveira CA, Prolla JC, Magalhães AFN, Rezende JM. Sistema Sydney: uma nova classificação das gastrites. GED 1991;10:75-82

Coelho LGV, Das SS, Karim QN, Walker MM, Queiroz DMM, Mendes EN, Lima Jr. GF, Oliveira CA, Baron JH, Castro LP. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a brazilian study. Arq Gastroenterol 1987;24:5-9.

Cohen H, Gramisu M, Fitzgibbons P, Appleman M, Skoglund M, Valenzuela JE. *Campylobacter pylori*: associations with antral and fundic mucosal histology and diagnosis by serology in patients with upper gastrointestinal symptom. Am J Gastroenterol 1989;84:367-371.

Correa P. Chronic gastritis: a clinical pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83:504-509.

Correa P. *Helicobacter pylori* and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995;19(1Suppl):37S-43S. a

Correa P. The gastric microenvironment determines *Helicobacter pylori* colonization [editorial]. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1379-1380. b

Correa P, Yardley JH. Grading and classification of chronic gastritis: one american response to the Sydney system. *Gastroenterology* 1992;102:355-359.

Craanem ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: an endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut* 1992;33:16-20.

Crabtree JE, Covacci A, Farmery SM, Xiang Z, Tompkins DS, Perry S, Lindley IJD, Rappuoli R. *Helicobacter pylori* induced interleukin-8 expression in gastric epithelial cells is associated with CagA positive phenotype. *J Clin Pathol* 1994;48:41-45.

Crabtree JE, Taylor JD, Wyatt JI, Heatley RV, Schallcross TM, Tompkins DS, Rathbone BJ. Mucosal IgA recognition of *Helicobacter pylori* 120 kDa protein, peptic ulceration, and gastric pathology. *Lancet* 1991;338:332-335.

DeCothi GA, Newbold KM, O Connor HJ. *Campylobacter like* organism and heterotopic gastric mucosa in Meckel's diverticula. *J Clin Pathol* 1989;42:132-134.

Di Napoli A, Petrino R, Boero M, Bellis D, Chiandussi. Quantitative assesment of histological changes in chronic gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*. J Clin Pathol 1992;45:796-798.

Dooley CP. Background and historical considerations of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993; 22:1-4.

Dooley CP, Cohen H, Fitzgibbons PL, Bauer M, Appleman MD, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and histologic gastritis in asymptomatic persons. N Engl J Med 1989;321:1562-1566.

Drumm B, Sherman P, Cutz E, Karmali M: Association of *Campylobacter pylori* on the gastric mucosa with antral gastritis in children. N Engl J Med 1987;154:125-132.

Dunn BE. Pathogenic Mechanisms of *Helicobacter pylori*. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:43-58.

Eidt S, Stolte M. Prevalence of lymphoid follicles and aggregates in *Helicobacter pylori* gastritis in antral and body mucosa. J Clin Pathol 1993;46:832-835.

Eidt S, Stolte M. Prevalence of intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis. Scand J Gastroenterol 1994;29:607-610.

Ernst, PB, Crowe SE, Reyes V. The immunopathogenesis of gastroduodenal disease associated with *Helicobacter pylori* infection. Cur Op Gastroenterol 1995;11:512-518.

Eurogast Study Group. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Lancet* 1993;341:1359-1362.

Evans DJ, Evans DG, Graham DY, Klein PD. A sensitive and specific serologic test for detection of *Campylobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1989;96:1004-1008.

Fong T, Dooley CP, Dehesa M, Cohen H, Carmel R, Fitzgibbons PL, Perez-Perez GI, Blaser M. *Helicobacter pylori* infection in pernicious anemia: a prospective controlled study. *Gastroenterology* 1991;100:328-332.

Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JWG, Stacey AR, Wald N, Sitas F. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ* 1991;302:1302-1305.

Forman D, Sitas F, Newell DG, Stacey AR, Breham J, Peto R, Campbell TC, Li J, Chen J. Geographic association of *Helicobacter pylori* antibody prevalence and gastric cancer mortality in rural China. *Int J Cancer* 1990;46:608-611.

Fox JG, Correa P, Taylor NS, Thompson N, Fontham E, Janney F, Sobhan M, Ruiz B, Hunter F. High prevalence of cytotoxin positive *Helicobacter pylori* strains in a population with high prevalence of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1554-1560.

Freedberg AS, Barron LE. The presence of spirochetes in human gastric mucosa. *Am J Digest Dis* 1940; 7:3-445.

Frommer DJ, Carrick J, Lee A, Hazel SL. Acute presentation of *Campylobacter* gastritis. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1168-1171.

Fung WP, Papadimitriou JM, Matz LR. Endoscopic, histological and ultrastructural correlations in chronic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1979;71:269-279.

García F, Lima E, Cuello C, Mariño G, Rengifo A. Mucosa gástrica heterotópica en recto con presencia de *Helicobacter pylori*. *GED* 1995;14(Supl):35S.

Gastroenterologists in Sydney - histology and *Helicobacter* [editorial]. *Lancet* 1990;336:779-780.

Genta RM, Dixon MF. The Sydney system revisited: the Houston International Gastritis Workshop [editorial]. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1039-1041.

Genta RM, Graham DY. *Helicobacter pylori*: the new bug on the (paraffin) block. *Virchows Arch* 1994; 425:339-347. a

Genta RM, Graham DY. Comparison of biopsy sites for the histopathologic diagnosis of *Helicobacter pylori*: a topographic study of *H. pylori* density and distribution. *Gastrointest Endosc* 1994;40:342-345. b

Genta RM, Hammer HW. The significance of lymphoid follicles in the interpretation of gastric biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:740-743.

Genta RM, Hamner HW, Graham DY. Gastric lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* infection: frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol* 1993;24:577-583.

Goodgame RW, Genta RM, Go MF, Graham DY. Infectious gastritis. In: Surawicz C, Owen RL. *Gastrointestinal and hepatic infections*. Philadelphia: Saunders, 1995:47-72.

Goodwin CS, Blincow ED, Warren JR, Waters TE, Sanderson CR, Easton L. Evaluation of cultural techniques for isolating *Campylobacter pyloridis* from endoscopic biopsies of gastric mucosa. *J Clin Pathol* 1985;38:1127-1131.

Goodwin CS, Worsley BW. Microbiology of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:5-19.

Graham DY. Benefits from elimination of *Helicobacter pylori* infection include major reduction in the incidence of peptic ulcer disease, gastric cancer, and primary gastric lymphoma. *Prev Med* 1994;23:712-716.

Graham DY, Alpert LC, Smith JL, Yoshimura HH. Iatrogenic *Campylobacter pylori* infection is a cause of epidemic achlorhydria. *Am J Gastroenterol* 1988;83:974-980.

Hansing RL, D Amico H, Levy M, Guilla RA. Prediction of *Helicobacter pylori* in gastric specimens by inflammatory and morphological histological evaluation. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1125-1131.

Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O, Evans Jr DJ, Lindgren A, Bergstrom R, Andersson B, Athlin L, Bendtsen O, Tracz P. *Helicobacter pylori* infection: independent risk indicator of gastric adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1993;105:1098-1103.

Hatz RA, Brooks WP, Kramling HJ, Enders G. Stomach immunology and *Helicobacter pylori* infection. *Cur Op Gastroenterol* 1992;8:993-1001.

Hayem G, Lion G. Maladies de L'estomac. In: Gilbert A, Thoinot L. *Nouveau Traité de Médecine et de thérapeutique*. Paris:Ballière, 1913:198-314.

Heatley RV, Wyatt JI. Gastritis and duodenitis. In: Haubrich, WS, Schaffner, F, Berk, JE. *Bockus Gastroenterology*. 5 Ed. Philadelphia:Saunders, 1995:633-655.

Hussel T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J. The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:571-574.

Jones DM, Lessells AM, Eldridge J. Campylobacter-like organisms on the gastric mucosa: culture, histological and serological studies. *J Clin Pathol* 1984;37:1002-1006

Kasper G, Dickgiesser N. Isolation from gastric epithelium of campylobacter-like bacteria that are distinct from "Campylobacter pyloridis". *Lancet* 1985;i:111-112.

Khakoo SI, Lobo J, Shepherd NA, Wilkinson SP. Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut* 1994;35:1172-1175.

Korman MG. *Helicobacter pylori*: fact or fiction? Scan J Gastroenterol 1990;25 Suppl 175:159-165.

Kosunen TU, Seppala K, Sarna S, Sipponen P. Diagnostic value of decreasing IgG, IgA and IgM antibody titres after eradication of *Helicobacter pylori*. Lancet 1992;339:893-895

Krakowka S, Eaton KA, Rings DM, Morgan DR. Gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. Rev Infec Dis 1991;13(8Suppl):681S-685S.

Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Hazenberg HJ, Bloemena E, Lindeman J, Klinkenberg-Knol EC, Meuwissen SGM. Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: implications for long-term safety. Am J Gastroenterol 1995;9:1401-1406. a

Kuipers EJ, Uytterlinde AM, Peña AS, Roosendaal R, Pals G, Nelis GF, Feste HPM, Meuwissen SGM. Long-term sequelae of *Helicobacter pylori* gastritis. Lancet 1995;345:1525-1528. b

Kurose I, Granger DN, Evans Jr JD, Evans DG, Graham DY, Miyasak M, Anderson DC, Wolf RE, Cepinskas G, Kvietys, PR. *Helicobacter pylori* induced microvascular protein leakage in rats: role of neutrophils mast cells and platelets. Gastroenterology 1994;107:70-9.

Laine L, Cohen H, Sloane R, Marin-Sorensen M, Weinstein WM. Interobserver agreement of predictive value of endoscopic findings for *H. pylori* and gastritis in normal volunteers. *Gastrointest Endosc* 1995;42:420-423.

Lambert JR, Lin SK, Aranda-Michel J. *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1995;30 208 Suppl:33-46.

Langenberg ML, Tytgat GNJ, Schipper MEI, Rietra PJGM, Zanen HC. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals [carta]. *Lancet* 1984;1348-1349.

Lee A, Fox J, Otto G, Murphy J. A small animal model of human *Helicobacter pylori* active chronic gastritis. *Gastroenterology* 1990;99:1315-1323.

Maratka, Z. Endoscopic diagnosis of gastritis. Pros and cons [editorial]. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:92-93.

Marshall B. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [carta]. *Lancet* 1983;i:1273-5.

Marshall BJ. *Campylobacter pyloridis* and gastritis. *J Infec Dis* 1986; 153:650-657.

Marshall BJ. The *Campylobacter pylori* story. *Scan J Gastroenterol* 1988;23 Suppl 146:58-66.

Marshall BJ. *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 1994;89 Suppl:116S-128S.

Marshall BJ, Armstrong JA, McGeachie DB, Glancy RJ. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric campylobacter. *Med J Aust* 1985;142:436-439. a

Marshall BJ, Barret LJ, Prakash C, McCallum W, Guerrant R. Urea protects *Helicobacter (Campylobacter) pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1990;99:697-702.

Marshall BJ, McGeachie DB, Rogers PA, Glancy RJ. Pyloric campylobacter infection and gastroduodenal disease. *Med J Aust* 1985; 142:439-444. b

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of the patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;i:1311-1315.

Marshall BJ, Warren JR, Francis GJ, Langton SR, Goodwin S, Chir B, Blincow ED. Rapid urease test in the management of *Campylobacter pyloridis*-associated gastritis. *Am J Gastroenterol* 1987;82:200-210.

Massuda HK, Boyd EJS. Diagnóstico da infecção por *H. pylori* através de material obtido por biópsia endoscópica. In:Castro LP, Rocha PRS, Coelho LGV. Tópicos em Gastroenterologia 4. São Paulo:MEDSI, 1993:249-261.

Mathieu MA. Maladies de l'estomac. In: Charcot, Bouchard, Brissaud. *Traité de Médecine*. Paris:G Masson, 1892:302-328.

McNulty, CAM, Dent JC, Uff JS, Gear MWL, Wilkinson SP. Detection of *Campylobacter pylori* by the biopsy urease test: an assessment in 1445 patients. *Gut* 1989; 30:1058-1062.

Morris AJ, Ali MR, Nicholson GI, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Long-term follow-up of voluntary ingestion of *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1991;114:662-663.

Morris A, Nicholson G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. *Am J Gastroenterol* 1987;82:192-199.

Morson CB, Dawson IMP. Normal Stomach. In: *Gastro-intestinal Pathology*. 3 Ed. Oxford:Blackwell, 1990:77-87.

Musgrove C, Bolton FJ, Krypczyk AM, Temperley JM, Cairns SA, Owen WG, Hutchinson DN. *Campylobacter pylori*: clinical, histological, and serological studies. *J Clin Pathol* 1988;41:1316-1321.

Nomura A, Stemmermann GN, Chyou P, Kato I, Perez-Perez GI, Blase MJ. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma in a population of japanese-american in Hawaii. *N Engl J Med* 1991;325:1132-1136.

O'Connor HJ, Axon ATR, Sixon MF. *Campylobacter*-like organisms unusual in type A (pernicious anemia) gastritis [carta]. *Lancet* 1984: ii:1091.

Ormand JE, Talley NJ, Shorter RG, Conley CR, Carpenter HA, Fich A, Wilson WR, Phillips SF. Prevalence of *Helicobacter pylori* in specific forms of gastritis. Further

evidence supporting a pathogenic role for *H. pylori* in chronic nonspecific gastritis. Dig Dis Sci 1991;36:142-145.

Osler W. The principles and practice of medicine. 5 Ed. New York: D. Appleton, 1903.

Owen DA. Normal histology of the stomach. Am J Surg Pathol 1986;101:48-61.

Owen RJ, Martin SR, Borman P. Rapid urea hydrolysis by gastric campylobacters [carta] Lancet 1985;i:111-112.

Palmer ED. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. Gastroenterology 1954;27:218-220.

Pambianco DJ, Dye KR, Marshall BJ, Frierson HF, Mac Millan RH, Franquemont D, Mc Callum RW. Gastritis in the rectum: Campylobacter like organisms in heterotopic inflamed gastric mucosa. Gastroenterology 1988;94:A340.

Parsonett J. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. Gastroenterol Clin North Am 1993;22:89-104.

Parsonett J, Friedmann GD, Vandersteen DP, Chang W, Vogelmann JH, Orentreich N, Sibley RK. *Helicobacter pylori* infection and risk for gastric cancer. N Eng J Med 1991;325:1127-1131.

Patchett S, Beattie S, Leen E, Keane C, O'Morain C. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer recurrence. Am J Gastroenterol 1992;87:24-27.

Peña AS, Endtz H Ph, Offerhaus GJA, Hoogenboom-Verdegaal A, van Duijn W, de Vargas N, den Hartog G, Kreuning J, van der Reyden J, Mouton RP, Lamers CBHW. Value of serology (ELISA and Immunoblotting) for the diagnosis of *Campylobacter pylori* infection. *Digestion* 1989;44:131-141.

Peterson WL, Lee E, Feldman M. Relationship between *Campylobacter pylori* and gastritis in healthy humans after administration of placebo or indomethacin. *Gastroenterology* 1988;95:1185-1197.

Peterson WL, Lee E, Skogland M. The role of *Campylobacter pyloridis* in epidemic gastritis with hypochlohydria. *Gastroenterology* 1987;92:A1575

Prabhu SR, Ranganathan S, Amarapurkar DN. *Helicobacter pylori* in normal gastric mucosa. *J Assoc Physicians India* 1994; 42:863-864.

Queiroz DMM, Barbosa ALA, Mendes EN, Rocha GA, Cisalpino EO, Lima Jr GF, Oliveira CA. Distribution of *Campylobacter pylori* and gastritis in the stomach of patients with and without duodenal ulcer. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1368-1370.

Queiroz DMM, Mendes EN. *H. pylori* e outros microrganismos espiralados gástricos: aspectos microbiológicos. In: Castro LP, Rocha PRS, Coelho LGV. *Tópicos em Gastroenterologia* 4. São Paulo:MEDSI, 1993:235-248.

Queiroz DMM, Mendes EN, Rocha GA. Indicator medium for isolation of *Campylobacter pylori*. *J Clin Microbiol* 1987;25:2378-2379.

Queiroz DMM, Rocha GA, Mendes EN, Carvalho AST, Barbosa AJA, Oliveira CA, Lima Jr GF. Differences in distribution and severity of *Helicobacter pylori* gastritis in children and adults with duodenal ulcer disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;2:178-181.

Rathbone BJ, Wyatt JI, Worsley BW, Shires SE, Tredjosiewicz LK, Heatley RV, Losowsky MS. Systemic and local antibody responses to gastric *Campylobacter pyloridis* in non-ulcer dyspepsia. *Gut* 1986;26:642-647.

Rauws EA, Langenberg W, Houthoff HJ, Zanen HC, Tytgat GNJ. *Campylobacter pyloridis*-associated chronic active antral gastritis: a prospective study of its prevalence and the effects of antibacterial antiulcer treatment. *Gastroenterology* 1988;94:33-40

Resende LMH, Queiroz DMM, Barbosa AJA, Mendes EN, Rocha GA, Coelho LGV, Passos MCF, Castro LP, Oliveira CA, Lima GF. Histology of the mucosa of gastric antrum and body before and after eradication of *Helicobacter pylori*. *Brazilian J Med Biol Res* 1993;26:1279-1289.

Robert ME, Weinstein WM. *Helicobacter pylori*-associated gastric pathology. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:59-72.

Rocha GA, Queiroz DMM, Mendes EN, Barbosa AJA, Lima GF, Oliveira CA. *Helicobacter pylori* acute gastritis: histological, endoscopic, clinical, and therapeutic features. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1592-1595.

Roggero E, Zucca E, Pinotti G, Pascarella A, Capella C, Savio A, Pedrinis E, Peterlini A, Venco A, Cavalli F. Eradication of *Helicobacter pylori* infection in primary low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Ann Intern Med* 1995;122:767-769.

Rollason TP, Stone J, Rhodes JM. Spiral organisms in endoscopic biopsies of the human stomach. *J Clin Pathol* 1984;37:23-26.

Rosh JR, Kurfist LA, Benkov KJ, Toor AH, Bottone EJ, LeLeiko NS. *Helicobacter pylori* and gastric lymphonodular hyperplasia in children. *Am J Gastroenterol* 1992;87:135-139.

Rubin CE. Histological classification of chronic gastritis: an iconoclastic view. *Gastroenterology* 1992;102:360-361.

Rugge M, Di Mario F, Cassaro M, Baffa R, Farinati F, Rubio Jr J, Ninfo V. Pathology of the gastric antrum and body associated with *Helicobacter pylori* infection in non-ulcerous patients: is the bacterium a promoter of intestinal metaplasia? *Histopathology* 1993;22:9-15.

Satoh K, Kimura K, Yoshida Y, Kasano T, Kihira K, Yushi T. A topographical relationship between *Helicobacter pylori* and gastritis: quantitative assessment of *Helicobacter pylori* in the gastric mucosa. *Am J Gastroenterol* 1991;86:285-291.

Sauerbruch T, Schreiber MA, Schussler P, Permanetter W. Endoscopy in the diagnosis of gastritis. Diagnostic value of endoscopic criteria in relation to histological diagnosis. *Endoscopy* 1984;16:101-104.

Schubert TT, Schubert AB, Ma CK. Symptoms, gastritis, and *Helicobacter pylori* in patients referred for endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1992;38:357-60.

Sidebotham RL, Batten JJ, Karim QN, Spencer J, Baron JH. Breakdown of gastric mucus in presence of *Helicobacter pylori*. *J Clin Pathol* 1991;14:52-57.

Sipponen P. *Helicobacter pylori*: a cohort phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1995;19(1Suppl):30S-36S.

Sobala GM, Crabtree JE, Dixon MF, Schorah CJ, Taylor JD, Rathbone BJ, Heatley RV, Axib ATR. Acute *Helicobacter pylori* infection: clinical features, local and systemic immune response, gastric mucosal histology, and gastric juice ascorbic acid concentrations. *Gut* 1991;32:1415-8.

Sorrentino D, Ferraccioli GF, De Vita S, Avellini CA, Beltrami CA, Trevisi, A, Barroli E. Gastric lymphoid follicles: prevalence in patients with dyspepsia and with autoimmune diseases and relationship with *Helicobacter pylori* (HP) infection. *Gastroenterology* 1994;106:A183.

Steer HW, Colin-Jones DG. Mucosal changes in gastric ulceration and their response to carbenoxolone sodium. *Gut* 1975;16:590-597.

Stolte M, Eidt S. Lymphoid follicles in antral mucosa: immune response to *Campylobacter pylori*? J Clin Pathol 1989;42:1269-1271.

Stolte M, Eidt S, Ohnsmann A. Differences in *Helicobacter pylori* associated gastritis in the antrum and body of the stomach. Z Gastroenterol 1990;28:229-233.

Stolte M, Stadelmann O, Bethke B, Burkard G. Relationships between the degree of *Helicobacter pylori* colonization and the degree and activity of gastritis surface epithelial degeneration and mucus secretion. Z Gastroenterol 1995;33:89-93.

Taha AS, Nakshabendi I, Lee FD, Sturrock RD, Russell. Chemical gastritis and *Helicobacter pylori* related gastritis in patients receiving non-steroidal anti-inflammatory drugs: comparison and correlation with peptic ulceration. J Clin Pathol 1992;45:135-9.

Talley NJ, Cameron AJ, Shorter RG, Zinsmeister AR, Phillips SF. *Campylobacter pylori* and Barrett's esophagus. Mayo Clin Proc 1988;63:1176-1180.

Talley NJ, Zinsmeister AR, Weaver A, DiMagno EP, Carpenter HA, Perez-Perez GI, Blaser MJ. Gastric adenocarcinoma and *Helicobacter pylori* infection. J Natl Cancer Inst 1991;83:1734-1739.

Tee W, Lambert JR, Pegorer M, Dwyer B. Cytotoxin production by *H. pylori* more common in peptic ulcer disease. Gastroenterology 1993;104:A789.

Tytgat GNJ. Long-term consequences of *Helicobacter pylori* eradication. Scand J Gastroenterol 1994;29 Suppl 205:38-44.

Vaira D, Holton J, Cairns SR, Falzon M, Polydorou A, Dowsett JF, Salmon PR. Antibody titres to *Campylobacter pylori* after treatment for gastritis. *BMJ* 1988;297:397.

Vaira D, Holton J, Miglioli M, Mulè P, Menegatti M, Barbara L. *Helicobacter pylori* and other spiral organisms in gastroduodenal disease. *Cur Opin Gastroenterol* 1992;8:918-926.

Valle J, Seppala K, Sipponen P, Kosunen T. Disappearance of gastritis after eradication of *Helicobacter pylori*: a morphometric study. *Scan J Gastroenterol* 1991;26:1057-1065.

Varis K. Gastritis - a misused term in clinical gastroenterology. *Scand J Gastroenterol* 1988;23 Suppl 155:53-58.

Vieira, MO. Estudo sobre o *Helicobacter pylori* em adultos submetidos à endoscopia digestiva alta no Hospital Universitário da USFC [dissertação de mestrado]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 1993.

Vilardell F. Chronic gastric disease and suction biopsy. In Bockus HL. *Gastroenterology*. 3 Ed. Philadelphia: Saunders, 1974:527-578

Warren JR. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis [carta]. *Lancet* 1983;i:1273.

Whotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, Pan L, Moschini A, Boni M, Isaacson. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342:575-577.

Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG. *Helicobacter pylori*-associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 1991;338:1175-1176.

Wyatt JI. Histopathology of gastroduodenal inflammation: the impact of *Helicobacter pylori*. *Histopathology* 1995;26:1-15.

Wyatt JI, Rathbone BJ. Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23 Suppl 142:44-49.

Wyatt JI, Rathbone BJ, Dixon MF, Heatley RV. *Campylobacter pyloridis* and acid induced gastric metaplasia in the pathogenesis of duodenitis. *J Clin Pathol* 1987;40:841-848.

Yardley JH. Pathology of chronic gastritis and duodenitis. In: Goldman H, Appelman HD, Kufman N. *Gastrointestinal Pathology*. Baltimore: William Wilkins, 1990:69-143

Yoshimura HH, Evans DG, Graham DY. DNA-DNA hybridization demonstrates apparent genetic differences between *Helicobacter pylori* from patients with duodenal ulcer and asymptomatic gastritis. *Dig Dis Sci* 1993;38:1128-1131.

Zaitoun AM. The prevalence of lymphoid follicles in *Helicobacter pylori* associated gastritis in patients with ulcers and non-ulcer dyspepsia. J Clin Pathol 1995;48:325-329.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is regarded as the most prevalent human pathogen worldwide, and it is the leading cause of chronic active gastritis. Its relationship with the etiology and pathogenesis of gastroduodenal inflammatory diseases and possibly with the gastric carcinoma and MALT lymphoma accounted for the interest about the gastric histopathological aspects associated with the infection. To study the histopathological aspects associated with the *Helicobacter pylori* infection, gastroscopic antral and corpus biopsies specimens were taken from 64 infected subjects (GROUP I) and from 20 subjects with negative urease test and negative histological assessment of *Helicobacter pylori* infection, in a group of patients and symptomatic and asymptomatic volunteers. Two biopsies specimens were taken from gastric antrum and were used for the biopsy urease test. Four another biopsy specimens were taken from gastric antrum and four from gastric corpus, to provide histological features, using the diagnostic and grading criteria described in the Sydney System, beside systematically assessment for the presence of lymphoid follicles. Inflammation, activity of gastritis, and lymphoid follicles were more frequently observed in the gastric antrum and corpus biopsies specimens from GROUP I ($p < 0,001$) than from GROUP II. Intestinal metaplasia was more frequently observed in gastric antrum biopsies specimens from GROUP I ($p = 0,04$) than from GROUP II antral specimens. In the biopsies specimens from GROUP I the inflammation and the activity of gastritis were more frequently and more marked in the gastric antrum than in gastric corpus ($p < 0,001$). These results support the hypothesis of the causal role of *Helicobacter pylori* infection in inducing gastric chronic active inflammation, and possibly that the emergence of gastric lymphoid associated mucosal tissue is associated with this infection.

ANEXO I**DOCUMENTO PARA CONSENTIMENTO INFORMADO**

Eu, _____, declaro estar
ciente de que, ao ser submetido (a) ao exame endoscópico, estarei fazendo parte de
um grupo de estudo, e sendo assim concordo em permitir a realização de biópsias
para avaliação histológica e pesquisa de *H. pylori*.

Florianópolis, _____ de _____ de 199____.

Assinatura: _____.

ANEXO II**QUESTIONÁRIO**

Número: Data: Registro:

Nome:

Sexo: Idade:

Endereço:

Telefone:

Ambulatório de procedência:

Indicação do exame:

Exame endoscópico prévio: N () S ()

Diagnóstico prévio:

História familiar de neoplasia gástrica: N () S ()

Grau de parentesco:

Uso de medicamentos (até seis semanas): N () S ()

anti-ácidos: () bloqueadores H2: ()

bloqueadores de bomba de prótons: () antibióticos: ()

anti-inflamatórios não esteróides: ()

ANEXO III

LAUDO ENDOSCÓPICO

Número:

Registro:

Aparelho:

Preparo:

ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA

Esofagoscopia:

Gastroscopia:

Duodenoscopia:

CONCLUSÃO:

ANEXO IV

TESTE DA UREASE

Negativo: ()

Positivo: 1ª hora ()

2ª hora ()

6ª hora ()

24ª hora ()

ANEXO V

ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Nome:

Número:

Normal []

Gastrite []

Antro					Corpo				
	aus.	min.	mod.	acent.		aus.	min.	mod.	acent.
<i>H. pylori</i>					<i>H. pylori</i>				
Inflamação					Inflamação				
Atividade					Atividade				
Atrofia					Atrofia				
Metap. int.					Metap. int.				
Folículo linf.					Folículo linf.				

Outros: _____

Diagnóstico: _____



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL.: (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATO: **ESTHER BUZAGLO DANTAS CORRÊA**

A partir das nove horas do dia primeiro de março de mil novecentos e noventa e seis, no Anfiteatro do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Waldomiro Dantas, Luiz Carlos da Costa Gayotto, Luiz de Paula Castro, Antônio Carlos Ferreira da Cunha e Marcelino Osmar Vieira como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pela Dra. **ESTHER BUZAGLO DANTAS CORRÊA**, intitulada "**ALTERAÇÕES ANATOMOPATOLÓGICAS DA MUCOSA GÁSTRICA ASSOCIADA À INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI***". Após explanação feita pela candidata, a mesma foi argüida pela Comissão Examinadora, sendo *aprovada* com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 005/CEPE/94 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna.

NOME: ASSINATURA: CONCEITO

Prof. Waldomiro Dantas		A
Prof. Luiz Carlos da Costa Gayotto		A
Prof. Luiz de Paula Castro		A
Prof. Antônio Carlos Ferreira da Cunha		A

CONCEITO FINAL: *A
com louvor*

Florianópolis, 1º de março de 1996.

Prof. Waldomiro Dantas
Presidente da Comissão Examinadora