

O IMPACTO A LONGO PRAZO DA ERRADICAÇÃO DE *Helicobacter pylori*

Giovana Alice Sampaio Soares¹

Felipe Augusto de Sousa Moraes

Lucas Luiz de Lima Silva

Lilian Carla Carneiro

Mônica Santiago Barbosa²

RESUMO: A infecção causada pela bactéria *Helicobacter pylori* está relacionada com diversas doenças. Estima-se que sua prevalência seja superior a 50% da população global. O consenso atual é que todas as infecções por *H. pylori* devem ser tratadas. As terapias de erradicação combinam antibióticos com um inibidor da bomba de prótons. Trata-se de uma revisão bibliográfica. As bases de dados eletrônicas *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) foram consultadas combinando as palavras-chave: *H. pylori*, *treatment*, *eradication* e *long-term effects* com o operador booleano “AND”. A longo prazo a erradicação de *H. pylori* pode impactar positivamente na prevenção de câncer gástrico e no tratamento de linfoma MALT. Por outro lado, essa terapia pode afetar a microbiota intestinal e ainda não está definido se a diversidade microbiana é recuperada completamente, ou se diferenças na abundância de determinados filos/gêneros podem afetar a saúde do hospedeiro.

PALAVRAS-CHAVE: Microbiota. Antibióticos. Trato gastrointestinal. Câncer gástrico.

1 INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori é uma bactéria Gram-negativa, não esporulada, flagelada, pleomórfica, de crescimento lento e ubíqua, com dimensões que variam entre 2,5 a 5 µm de comprimento e 0,5 a 1 µm de diâmetro. O microrganismo apresenta superfície lisa e possui entre 4 e 6 flagelos para locomoção (MARSHALL; WARREN, 1994). Essa bactéria é adaptada à mucosa gástrica por sintetizar uma enzima chamada urease, que atua promovendo a hidrólise de ureia em amônia e dióxido de carbono. A amônia resultante neutraliza a acidez gástrica, favorecendo a colonização da bactéria (KAO; SHEU; WU, 2016).

¹ Discente do Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás. E-mail: giovanaasampaio@gmail.com.

² Professora Adjunta da Universidade Federal de Goiás e orientadora do presente trabalho.

H. pylori é um dos patógenos humanos mais relevantes e estima-se que mais da metade da população mundial seja acometida por essa bactéria. No entanto, existem diferenças geográficas substanciais na prevalência de infecção, sendo mais comum nos países emergentes em relação aos países desenvolvidos. As principais razões para essas disparidades envolvem diferenças socioeconômicas entre as populações. Alguns fatores que desempenham um papel determinante na prevalência da infecção são a falta de saneamento adequado, de água potável e de higiene, bem como dietas inadequadas e superlotação (SJOMINA; PAVLOVA; NIV YARON, 2018).

No Brasil, os índices variam de 31,7% a 91%, com uma prevalência de infecção maior no norte em relação ao sul (RODRIGUES *et al.* 2019, VINAGRE *et al.* 2015). Em Goiás, a partir de um estudo recente com pacientes atendidos em um hospital referência, a prevalência de *H. pylori* foi de 69,2% (RAMOS *et al.*, 2019).

Os seres humanos são o principal hospedeiro e a transmissão de *H. pylori* requer contato direto ou indireto com saliva, vômito ou matéria fecal (KAYALI *et al.*, 2018). Algumas formas menos comuns de transmissão também podem ocorrer, por exemplo pelo contato com aparelhos endoscópicos contaminados (BROWN, 2000). Além disso, também há relatos de propagação desse microrganismo por meio da mosca doméstica, que pode atuar como vetor mecânico (JUNQUEIRA *et al.*, 2017).

Os testes utilizados no diagnóstico da infecção por *H. pylori*, podem ser classificados em invasivos e não invasivos. Os métodos invasivos são realizados com amostras de biópsia gástrica, as quais podem ser utilizadas para histologia, cultura ou teste rápido da urease. Dentre esses, a histologia é considerada padrão-ouro (ABADI, 2018). Por sua vez, métodos não invasivos não requerem amostras de biópsia gástrica, abrangendo o teste respiratório da ureia, teste de antígeno fecal ou sorologia (SABBAGH *et al.*, 2019). Métodos moleculares, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), podem ser considerados tanto invasivos, quanto não invasivos, dependendo do tipo de amostra utilizada (ABADI, 2018).

Embora a maioria dos indivíduos infectados permaneçam assintomáticos ao longo da vida, a infecção crônica por *H. pylori* está associada à várias doenças gástricas, como gastrite, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico, linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (linfoma MALT) e uma variedade de outras condições, como deficiência de vitamina B12, deficiência de ferro e trombocitopenia idiopática (BURKITT *et al.*, 2017; GRAVINA *et al.*, 2018).

H. pylori é reconhecida como um carcinógeno do grupo 1 pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) subordinada à Organização Mundial da Saúde (OMS)

(IARC, 1994). Em 2018, *H. pylori* foi responsável por 810.000 novos casos de câncer, principalmente adenocarcinoma gástrico não cárdico, sendo considerada a causa infecciosa de câncer mais importante em todo o mundo (DE MARTEL *et al.*, 2020).

Desde a década de 1990, diferentes diretrizes nacionais e internacionais para o manejo de doenças relacionadas ao *H. pylori* foram publicadas e atualizadas periodicamente em relação a indicações para procedimentos de diagnóstico e regimes de tratamento. O presente consenso é que, a menos que haja razões convincentes, todas as infecções por *H. pylori* devem ser tratadas, independentemente da manifestação clínica do paciente (MATSUMOTO; SHIOTANI; GRAHAM, 2019).

As terapias de erradicação de *H. pylori* são prescritas combinando antibióticos com um inibidor da bomba de prótons (IBP). O tratamento de primeira linha consiste em uma terapia tripla padrão, por um período de 10 a 14 dias, composta por claritromicina e amoxicilina, mais um IBP (KAMBOJ; COTTER; OXENTENKO, 2017).

2 METODOLOGIA

O estudo é de natureza bibliográfica. As bases de dados eletrônicas *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Medical Literature Analysis and Retrieval System Online* (MEDLINE) foram consultadas. As palavras-chave utilizadas para a buscadors artigos foram: *H. pylori, treatment, eradication, long-term effects*, no idioma inglês. Essa consulta foi feita combinando os termos com o operador booleano “AND”.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O câncer gástrico é um importante problema de saúde pública global. Em 2018, houve 1.000.000 de novos casos e uma estimativa de 783.000 mortes, em todo o mundo, sendo o quinto câncer mais frequentemente diagnosticado e a terceira principal causa de morte por câncer (BRAY *et al.*, 2018).

A descoberta de *H. pylori* como a causa mais comum de dano gástrico progressivo sugeriu que a erradicação dessa bactéria poderia reduzir a incidência de câncer gástrico. Em 2014, a IARC publicou uma monografia sobre estudos usando a erradicação de *H. pylori* como estratégia para prevenir esse câncer (IARC, 2014). Estudos epidemiológicos recentes,

em combinação com resultados de modelos animais, confirmam que a erradicação do *H. pylori* previne efetivamente a carcinogênese gástrica (TSUKAMOTO, *et al.* 2017). Lee *et al.* (2016) conduziram uma metanálise que incluiu 20.484 tratados e 27.580 indivíduos não tratados com um acompanhamento total de 340. 255 pessoas-ano e demonstrou redução significativa do risco de câncer gástrico em cerca de 50%.

Além disso, a erradicação de *H. pylori* pode oferecer benefícios no tratamento de outra malignidade gástrica, o linfoma MALT. A terapia para *H. pylori* é considerada o tratamento de primeira linha para esse tipo de linfoma (MALFERTHEINER *et al.*, 2017). *H. pylori* desempenha um papel causador no desenvolvimento do linfoma MALT e a erradicação leva a uma remissão completa do linfoma em 50-90% dos casos (ONO *et al.*, 2010).

A longo prazo, o excelente resultado clínico do linfoma MALT gástrico após a erradicação de *H. pylori* foi confirmado pelo estudo de coorte em grande escala de Nakamura *et al.* (2012). Esses autores demonstraram probabilidades de ausência de falha do tratamento, sobrevida global e sobrevida livre de eventos após 10 anos de 90%, 95% e 86%, respectivamente.

Por outro lado, alguns aspectos da erradicação de *H. pylori* e suas possíveis consequências para a saúde do hospedeiro ainda precisam ser esclarecidas. Uma vez que se sabe que o uso de antibióticos é responsável por alteração da composição da microbiota intestinal humana normal, este conhecimento despertou a comunidade científica para a disbiose provocada pelo tratamento de erradicação do *H. pylori* (IANIRO; TILG; GASBARRINI, 2016).

A microbiota intestinal pode ser vista como um órgão do corpo que contribui para o bem-estar do hospedeiro. Como em outros órgãos, sua função adequada depende de uma composição celular estável que, nesse caso, consiste principalmente de bactérias dos filos *Bacteroidetes*, *Firmicutes*, *Actinobacteria* e em menor grau *Proteobacteria*. Grandes mudanças na relação entre esses filos ou a expansão de novos grupos bacterianos levam a um desequilíbrio de promoção da doença, que é chamado de disbiose (WEISS; HENNET, 2017).

Dada a estreita relação simbiótica existente entre a microbiota intestinal e o hospedeiro, observa-se que a disbiose está relacionada com uma infinidade de enfermidades, que variam de doenças gastrointestinais crônicas a distúrbios do neurodesenvolvimento (THURSBY; JUGE, 2017).

Liou *et al.* (2020) descreveram seis estudos que avaliaram as alterações da microbiota intestinal um ano após o tratamento de erradicação de *H. pylori*, a maioria deles relatando recuperação total da diversidade bacteriana. No entanto, eles enfatizam que a recuperação da

diversidade pode estar associada a alterações importantes na abundância de determinados gêneros.

Yap *et al.* (2016) avaliaram a microbiota intestinal de 6, 12 e 18 meses após tratamento de erradicação de *H. pylori*, comparada com a microbiota de antes do tratamento. Nesse estudo não houve diferença estatisticamente significativa no microbioma intestinal antes e após o tratamento de erradicação, mas os autores enfatizam que apesar da similaridade do perfil geral do microbioma intestinal antes e após erradicação, algumas mudanças nas comunidades bacterianas, ao nível de filos e gêneros, foram notáveis. Houve redução relativa da abundância de *Bacteroidetes* e correspondente aumento de *Firmicutes* após erradicação. O conseqüente aumento de gêneros bacterianos produtores de ácidos graxos de cadeia curta (AGCC) poderia estar associado com aumento do risco de distúrbios metabólicos. Eles concluem que a erradicação do *H. pylori* causou perturbação do microbioma intestinal e poderia, indiretamente, afetar a saúde humana.

4 CONCLUSÕES

A literatura sugere que a longo prazo a erradicação de *H. pylori* pode ter impactos positivos principalmente na prevenção de câncer gástrico e no tratamento de linfoma MALT. Em contraste, apesar de haver evidências que demonstram a recuperação gradual da diversidade da microbiota intestinal após o tratamento, ainda não está definido se a α -diversidade é recuperada plenamente, ou se diferenças na abundância de determinados filos/gêneros podem afetar a saúde do hospedeiro.

REFERÊNCIAS

ABADI, A. T. B. *Diagnosis of Helicobacter pylori using invasive and Noninvasive approaches. Journal of Pathogens*, v. 2018, p. 1-13, 2018.

BRAY, F. *et al.* *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians*, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BROWN, L. M. *Helicobacter pylori: epidemiology and routes of transmission. Epidemiologic reviews*, v. 22, n. 2, p. 283-297, 2000.

- BURKITT, M. D. *et al.* *Helicobacter pylori* – induced gastric pathology: insights from in vivo and ex vivo models. ***Disease Models & Mechanisms***, v. 10, n. 2, p. 89-104, 2017.
- DE MARTEL, C. *et al.* Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. ***Lancet Glob Heal*** [Internet], v. 8, n. 2, p. 180-190, 2020.
- DIACONU, S. *et al.* *Helicobacter pylori* infection: old and new. ***Journal of Medicine and Life***, v. 10, n. 2, p. 112-117, 2017.
- GRAVINA, A. G. *et al.* *Helicobacter pylori* and extra gastric diseases: A review ***World Journal of Gastroenterology***, v. 24, n. 29, p. 3204-3221, 2018.
- IANIRO, G.; TILG, H.; GASBARRINI, A. Antibiotics as deep modulators of gut microbiota: between good and devil. ***Gut***, v. 65, p. 1906-1915, 2016.
- IARC. *Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Monogr. Eval. Carcinog. Risks Hum.*, Lyon, v. 61, p. 1-241, 7-14 June 1994.
- JUNQUEIRA, A. C. M. *et al.* The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. ***Scientific Reports***, v. 7, n. 1, p. 16324, 2017.
- KAMBOJ, A. K.; COTTER, T. G.; OXENTENKO, A. S. *Helicobacter pylori: The Past, Present, and Future in Management. Mayo Clinic Proceedings*, v. 92, n. 4, p. 599-604, 2017.
- KAO, C. Y.; SHEU, B. S.; WU, J. J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. ***Biomedical Journal Elsevier B. V***, 2016.
- KAYALI, S. *et al.* *Helicobacter pylori*, transmission routes and recurrence of infection: State of the art. ***Acta bio-medica: Atenei Parmensis***, v. 89, n. 8-S, p. 72-76, 2018.
- LEE, Y-C. *et al.* Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. ***Gastroenterology***, v. 150, p. 1113-1124, 2016.
- LIU, J-M. *et al.* Treatment of *Helicobacter pylori* infection and its long-term impacts on gut microbiota. ***Journal of Gastroenterology and Hepatology***, v. 35, p. 1107-1116, 2020.
- MALFERTHEINER, P. *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report. ***Gut***, v. 66, n. 1, p. 6-30, 2017.
- MARSHALL, B. J.; WARREN, J. R. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients With Gastritis and Peptic Ulceration. ***Lancet***, v. 323, p. 1311-1315, 1984.
- MATSUMOTO, H.; SHIOTANI, A.; GRAHAM, D. Y. Current and Future Treatment of *Helicobacter pylori* Infections. ***Advances in experimental medicine and biology***, v. 1149, p. 211-225, 2019.

NAKAMURA, S.; SUGIYAMA, T.; MATSUMOTO, T. *et al.* Long-term clinical outcome of gastric MALT lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*: a multicenter cohort follow-up study of 420 patients in Japan. **Gut**, v. 61, p. 507-513, 2012.

ONO, S. *et al.* Long-term treatment of localized gastric marginal zone B-cell mucosa associated lymphoid tissue lymphoma including incidence of metachronous gastric cancer. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 25, p. 804-809, 2010.

RAMOS, A. F. P. L. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and risk factors in the development of gastroduodenal diseases in a population from the Central-west region of Brazil. **Sapiencia**, v. 8, n. 3, p. 181-196, 2019.

RODRIGUES, M. F. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, n. 4, p. 419-424, 2019.

SABBAGH, P. *et al.* Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 38, n. 1, p. 55-66, 2019.

SJOMINA, O.; PAVLOVA, J.; NIV YARON, L. M. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. **Helicobacter**, v. 19, p. 1-5, 2018.

TSUKAMOTO, T. *et al.* Prevention of Gastric Cancer: Eradication of *Helicobacter pylori* and Beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 8, p. 1699, 2017.

VINAGRE, I. D. F. *et al.* Infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes com diferentes doenças gastrointestinais do Norte do Brasil. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 52, n. 4, p. 266-271, 2015.

YAP, T. W-C. *et al.* *Helicobacter pylori* Eradication Causes Perturbation of the Human Gut Microbiome in Young Adults. **PloSone** v. 11, n. 3 e0151893, 2016.

WEISS, G. A.; HENNET, T. Mechanisms and consequences of intestinal dysbiosis. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 74, n. 16, p. 2959-2977, 2017.