



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

JOSÉ MIGUEL ALVES CARVALHO

Helicobacter pylori: da fisiopatologia à clínica

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR RUI VASCO QUINTAIS GRADIZ

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

ABRIL/2023

Helicobacter pylori: da fisiopatologia à clínica

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

Autor: José Miguel Alves Carvalho (1)

Orientador: Professor Doutor Rui Vasco Quintais Gradiz (1,2)

Coorientador: Professora Doutora Anabela Mota Pinto (1,3)

1. Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal
2. Professor Auxiliar Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal
3. Professora Catedrática da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal

Endereço de correio eletrónico:

ze.miguel.carvalho@hotmail.com

Morada institucional:

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Polo III – Polo das Ciências da Saúde.

Azinhaga de Santa Comba, Celas 3000-548 Coimbra

Índice:

1. Abreviaturas e acrônimos	
2. Resumo	
3. Abstract	
4. Introdução	
5. Materiais e métodos	
6. Fisiopatologia	
6.1. Gastrite crônica	
6.2. Doença ulcerosa péptica	
6.3. Adenocarcinoma gástrico	
6.4. Linfoma gástrico MALT	
6.5. Manifestações extra-gástricas	
6.5.1. Patologia hematológica	
6.5.1.1. Anemia ferropénica.....	
6.5.1.2. Trombocitopenia imune.....	
6.5.2. Patologia metabólica	
6.5.2.1. Regulação do apetite e obesidade.....	
6.5.2.2. Insulinorresistência, diabetes mellitus e síndrome metabólico.....	
6.5.3. Patologia dermatológica	
6.5.3.1. Rosácea.....	
7. Conclusão	
8. Agradecimentos	
9. Referência bibliográfica	

1. Abreviaturas e acrónimos

AINEs: Anti-inflamatórios não esteroides

AIP2: *Apoptosis inhibitor protein 2*

Apo: Apolipoproteína

APRIL: Ligando indutor de inflamação A

BabA: *Blood group antigen-binding adhesin*

BCA-1: *B-cell attracting chemokine 1*

Bcl: *B-cell lymphoma*

BCR: *B cell receptor*

Cag: *Cytotoxin-associated gene*

CD: *Cluster of differentiation*

CDH1: *Cadherin-1*

COX: Ciclo-oxigenase

CTLA-4: *Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4*

CXCR5: *Chemokine receptor type 5*

DCV: Doença cardiovascular

DMT1: Diabetes mellitus tipo 1

DMT2: Diabetes mellitus tipo 2

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DUP: Doença ulcerosa péptica

DupA: *Duodenal ulcer promoting A*

EPIYA: Sequência Glu-Pro-Ile-Tyr-Ala

ERK: *Extracellular signal-regulated kinase*

FasL: Fas ligando

Fcy: *Fragment crystallizable gamma*

FOXP3: *Forkhead box P3*

Fur: *Ferric uptake regulator*

Gp: Glicoproteína

HbA1c: Hemoglobina A1c

HDL: Lipoproteína de alta densidade

HOMA-IR: *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance*

HopZ: *Helicobacter pylori* outer membrane protein Z

Hp: *Helicobacter pylori*

IceA: *Induced by contact with epithelium A*

Ig: Imunoglobulina

IL: Interleucina

IMC: Índice de massa corporal

INF-λ: Interferão gama

LDGCB: Linfoma difuso de grandes células B

LDL: Lipoproteína de baixa densidade

MALT: Tecido linfoide associado às mucosas

MAPK: *Mitogen-activated protein kinase*

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro

MUC: Mucina

NF-κB: Fator nuclear kappa B

OipA: *Outer inflammatory protein A*

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAI: Ilha de patogenicidade

PAMPs: Padrões moleculares associados a patógenos

PAR1: *Protease-activated receptor*

ROS: Espécies reativas de oxigênio

RUNX3: *Runt-related transcription factor 3*

SabA: *Sialic acid binding adhesin*

SHH: *Sonic hedgehog*

SHP2: *Src homology region 2-containing protein tyrosine phosphatase 2*

SNC: Sistema nervoso central

SNP: Sistema nervoso periférico

SPEM: *Spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia*

TNF- α : Fator de necrose tumoral alfa

TPI: Trombocitopenia imune

Tregs: Linfócitos T reguladores

TTF2: *Trefoil factor 2*

UV: Ultravioleta

VacA: *Vacuolating cytotoxin A*

2. Resumo

Helicobacter pylori (Hp) é uma bactéria gram negativa microaerófila flagelada com elevado tropismo pelo epitélio gástrico humano, estando envolvida na gênese de diversas importantes patologias gástricas e, de forma menos bem esclarecida cientificamente, extra-gástricas. Estima-se que cerca de 50% da população mundial se encontra infetada por este microrganismo, não existindo até à data nenhum tratamento que assegure a sua total erradicação.

Um dos pontos mais importantes na compreensão da correlação entre a infeção por esta bactéria e a sua tradução clínica passa pela avaliação dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes à mesma. As características inerentes à bactéria, a sua capacidade de adaptação às extremas condições do ambiente gástrico, de estabelecer uma infeção persistente e de condicionar uma desregulação da resposta fisiológica do hospedeiro, estão na base das alterações evidenciadas na infeção por Hp. Desta forma, é expectável que a virulência e a patogenicidade características desta infeção estejam sobre o controlo de uma complexa inter-relação entre os inúmeros fatores de virulência, fatores ambientais e mesmo da própria variação genética intrínseca ao próprio hospedeiro.

Ao longo dos anos, o nosso conhecimento sobre estes processos fisiopatológicos e patogénicos tem vindo a crescer exponencialmente, especialmente no envolvimento extra-gástrico desta infeção aparentemente limitada ao trato gastrointestinal alto. Grande parte da mais recente investigação foca-se assim na relação entre Hp e a modulação do ambiente gástrico, e as diferentes formas com que a mesma consegue afetar órgãos praticamente isolados do seu local habitual de colonização. Hipóteses atuais, apesar de ainda não apresentarem um perfil de causalidade subjacente, correlacionam também o envolvimento de Hp com diversos processos de regulação de hormonas gastrointestinais responsáveis pelo controlo do apetite, insulinoresistência, obesidade e perfil lipídico, abordados conjuntamente com outras entidades ao longo deste trabalho.

Face à enorme quantidade de informação relativa a este tópico, torna-se crucial a revisão de conceitos antigos e a sua associação a novas ideias e referências, de forma a que a base fisiopatológica no qual se baseiam o desenvolvimento de inúmeras técnicas diagnósticas, tratamentos inovadores ou mesmo estratégias preventivas possam ser revistas e atualizadas.

Palavras chave: *Helicobacter pylori*; Fisiopatologia; Cancro gástrico; Úlcera péptica; Doenças metabólicas; Doenças hematológicas.

3. Abstract

Helicobacter pylori (HP) is a gram negative microaerophilic flagellated bacterium with high tropism for the human gastric epithelium, and is involved in the genesis of several important gastric and, in a less scientifically clarified way, extra-gastric diseases. It is estimated that about 50% of the world population is infected with this microorganism, with so far no treatment to ensure its complete eradication.

One of the most important points in understanding the correlation between the infection by this bacterium and its clinical translation is to evaluate the pathophysiological mechanisms underlying it. The inherent characteristics of the bacterium, its ability to adapt to the extreme conditions of the gastric environment, to establish a persistent infection and to condition a deregulation of the host's physiological response, are at the root of the changes shown in infection with Hp. Thus, it is expected that the virulence and pathogenicity characteristic of this infection are under the control of a complex interrelationship between the numerous virulence factors, environmental factors and even the host's own intrinsic genetic variation.

Over the years, our knowledge of these pathophysiological and pathogenic processes has grown exponentially, especially in the extra-gastric involvement of this infection apparently limited to the upper gastrointestinal tract. Much of the most recent research thus focuses on the relationship between Hp and modulation of the gastric environment, and the different ways in which it is able to affect organs virtually isolated from its usual site of colonization. Current hypotheses, although not yet providing an underlying causality profile, also correlate the involvement of Hp with various processes regulating gastrointestinal hormones responsible for appetite control, insulin resistance, obesity, and lipid profile, which will be addressed along with other entities throughout this paper .

Given the enormous amount of information on this topic, it is crucial to review old concepts and associate them with new ideas and references, so that the pathophysiological basis on which the development of numerous diagnostic techniques, innovative treatments or even preventive strategies are based on may be as up-to-date as possible.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Pathophysiology; Gastric cancer; Peptic ulcer; Metabolic diseases; Hematologic diseases.

4. Introdução

Helicobacter pylori (Hp) corresponde a uma bactéria gram negativa microaerófila flagelada e com uma forma espiral, cujo principal reservatório é o estômago humano e que infeta cerca de metade de toda a população mundial.¹ A prevalência desta infecção parece estar correlacionada com diversos fatores, incluindo a idade, a área geográfica, o nível socioeconómico e as condições de vida e de higiene pessoal. A transmissão oral-oral aparenta ser a principal via de transmissão, justificando a elevada incidência desta infecção entre membros do mesmo agregado familiar, muitas vezes secundária à partilha de utensílios pessoais ou de comida. A transmissão fecal-oral corresponde a outra importante forma de transmissibilidade bacteriana, destacando o papel que a progressiva melhoria das condições de higiene e o status socioeconómico parecem ter na redução da prevalência desta infecção.² Desde o início do século XXI que a prevalência mundial da infecção pelo Hp tem vindo a diminuir, especialmente nos países industrializados do mundo ocidental, enquanto assistimos a um plateau da prevalência nos países em desenvolvimento ou nos recentemente industrializados. Uma meta-análise recente demonstrou que em 2015 cerca de 4.4 milhões de pessoas foram estimadas como sendo positivas para o Hp, representando a Nigéria, Portugal e a Estónia os países com as maiores taxas de infetados.³ Dentro do nosso país, profissionais de saúde, especialmente aqueles que trabalham em unidades do foro gastroenterológico, parecem ser os indivíduos mais suscetíveis a contraírem esta infecção. Outras profissões de risco elevado incluem agricultores, pescadores, mineiros, trabalhadores de esgoto e de instituições de apoio a doentes com défices intelectuais.⁴ Portugal apresenta uma prevalência global de infecção de 84.2%, sendo 64.7% estirpes positivas para o fator de virulência *Cytotoxin-associated gene A* (CagA). Também nas crianças portuguesas, perante uma amostra de 1312 crianças com 13 anos de idade, se verificou uma elevada prevalência, com números a rondar os 66.2%, e uma taxa de incidência de 4.1/100 pessoas-ano.⁵

A patogenicidade e consequentemente a tradução clínica da infecção por Hp é mediada pela correlação complexa entre os diversos fatores de virulência bacterianos, a resposta imune do hospedeiro e fatores ambientais extrínsecos ao mesmo. Após Hp atingir o ambiente gástrico humano, quatro etapas são consideradas críticas para que haja uma sucessiva colonização: a sobrevivência ao ambiente ácido do estômago; a deslocação da bactéria no sentido das células epiteliais gástricas; a adesão à mucosa gástrica através de adesinas bacterianas; a libertação de toxinas e a indução de lesão tecidual.⁶ Uma das características centrais que permite Hp sobreviver no estômago é a sua capacidade de produzir amónia e assim manter o pH citoplasmático e periplasmático neutro. Esta capacidade é garantida pela enzima urease, codificada pelo gene *ureA*, tendo como importante cofator o

níquel. Para além de ser essencial no processo de hidrólise de ureia em amónia e CO₂, resultando em alcalinização do ambiente envolvente, este metal participa também no papel enzimático da hidrogenase, possibilitando assim o uso do hidrogénio molecular como uma fonte de energia para o metabolismo bacteriano.^{7,8} Perante um microambiente gástrico altamente ácido, Hp necessita também de se movimentar rapidamente para regiões com pH mais neutro, como o presente na profundidade das glândulas gástricas. Os flagelos bacterianos encontram-se assim na base dos processos de mobilidade e adesão desta bactéria, sendo essenciais para a sua sobrevivência. Simultaneamente ao papel que a urease tem na diminuição do perfil de viscosidade das mucinas gástricas, são os flagelos que permitem uma rápida penetração da bactéria no muco gástrico. Estes movimentos encontram-se maioritariamente veiculados por sinais quimiotáticos detetados por proteínas quimiorrecetoras do tipo transdutor, denominadas por TipA-D.⁸ Após finalmente conseguir atingir a mucosa gástrica, é a interação entre as adesinas bacterianas com os recetores celulares das células epiteliais que protege a bactéria dos movimentos expulsivos gerados pela peristalse e pelo esvaziamento gástrico. Dentro deste grupo de proteínas, a *Blood group antigen-binding adhesin* (BabA) e a *Sialic acid binding adhesin* (SabA) parecem ter funções essenciais neste processo de ancoragem à mucosa gástrica, apesar de não serem expressas em todas as estirpes do Hp.⁶ É através desta adesão íntima que a bactéria consegue induzir dano celular à mucosa gástrica, mediado principalmente através de um sistema de secreção do tipo IV com consequente injeção de fatores de virulência diretamente para dentro destas células.⁸ Estes fatores de virulência estão na base das diversas manifestações clínicas associadas ao Hp, e serão posteriormente abordados ao longo deste artigo.

Apesar da razão pelo qual Hp está associado a tão diversos fenótipos gástricos ainda não ser totalmente conhecida, acredita-se que é a interação entre os diferentes fatores de virulência bacterianos com os fatores ambientais e genéticos que permitem justificar os seus amplos desfechos clínicos. A nível gástrico, Hp é o principal responsável pelo desenvolvimento da gastrite crónica, da doença ulcerosa péptica, do adenocarcinoma gástrico e do linfoma gástrico do tecido linfoide associado às mucosas (MALT). Também a nível extragástrico parecem ocorrer diversas manifestações derivadas desta infeção, com importante relevância para a anemia ferropénica, a trombocitopenia imune, a insulinoresistência, a síndrome metabólica e a diabetes mellitus.⁹ Neste trabalho serão abordados os principais mecanismos fisiopatológicos na base destas patologias, bem como a correlação existente com a síncrona infeção gástrica por Hp.

5. Materiais e métodos

A pesquisa bibliográfica foi realizada através da base de dados PubMed, utilizando os seguintes termos MESH: “*Helicobacter pylori*”, “Pathophysiology”, “Gastric cancer”, “Peptic ulcer”, “Metabolic diseases” e “Hematologic diseases”. À pesquisa referida foram aplicados filtros de inclusão a trabalhos publicados apenas na língua portuguesa e inglesa, entre 1 de janeiro de 2008 até à data presente, ordenados por “Best Match”. Outros filtros disponíveis não foram aplicados.

A seleção inicial dos artigos baseou-se em informações presentes no título e no resumo dos mesmos, sendo excluído qualquer artigo cujo objetivo não se enquadrava com o tema desta revisão narrativa. No final foram selecionados 98 artigos, incluindo artigos de revisão sistemática e meta-análise, artigos de revisão narrativa, livros e documentos publicados sobre o tema discutido.

6. Fisiopatologia

6.1 Gastrite crónica

Gastrite é definida como uma inflamação da mucosa gástrica, sendo que a duração do processo inflamatório pode ser usada para subdividir esta condição em gastrite aguda e gastrite crónica ativa. Já em termos histológicos, são distinguíveis duas grandes categorias: a gastrite não atrófica e a atrófica, sendo a atrofia da mucosa definida pelo grau de perda de tecido glandular funcional e pelo nível de expansão de fibras de colagénio da lâmina própria (grau de fibrose).^{10,11}

A causa mais comum de gastrite é a infeção por Hp. Imediatamente após a infeção, a bactéria induz uma forma aguda e superficial de gastrite, caracterizada pela presença de um infiltrado mononuclear leucocítico em coexistência com uma inflamação neutrofílica precoce. Mais tarde, e com a manutenção do processo inflamatório, esta tende a evoluir para uma forma crónica ativa, que pode ser predominantemente limitada ao antro gástrico, ao corpo ou a ambos. A gastrite crónica de predomínio antral ocorre em cerca de 95% das infeções por Hp, sendo geralmente não atrófica e identificada durante os estádios iniciais desta infeção.¹² Durante esta fase antral, a secreção ácida pela mucosa oxíntica apresenta uma resposta exagerada à gastrina, com um aumento significativo da produção ácida, suficiente até para induzirem ulceração duodenal em alguns pacientes. A preferência antral para a colonização de Hp visa a tornar ineficaz as muito eficientes defesas da bactéria contra

meios ácidos, servindo-se o organismo da mucosa gástrica antral (pobre em células parietais e assim com reduzida produção de ácido clorídrico) como tentativa de defesa a esta infecção.¹³ Com a inflamação continuada, o desenvolvimento de hipo/acloremia facilita a migração proximal da bactéria, e permite o desenvolvimento de gastrite do corpo gástrico, e eventualmente de gastrite atrófica.¹⁴ A expansão proximal e o agravamento do grau de atrofia leva a alterações marcadas da morfologia e das funções gástricas, particularmente na secreção de ácido clorídrico e de fator intrínseco pelas glândulas oxínticas devido à atrofia do corpo, e o déficit de síntese e secreção de gastrina pelas células G antrais devido à atrofia antral.¹⁵ O processo repete-se, sendo que o aumento da área inflamada promove progressivamente o grau de lesão da mucosa gástrica, a diminuição da secreção ácida e o avanço proximal do processo inflamatório, até envolver toda a mucosa gástrica. Esta expansão lenta de uma gastrite puramente antral até ao envolvimento do corpo e do fundo gástrico tende a ser um caminho comum da evolução desta doença. Assim, a gastrite de predomínio antral pode representar, em alguns casos, uma forma inicial de pangastrite atrófica, sendo cada um destes padrões diferentes formas de apresentação clínica do espectro da infecção por Hp, e não doenças mutualmente exclusivas.¹⁴

Diversos mecanismos estão envolvidos na patogénese do processo inflamatório induzido pela infecção por Hp. De entre estes, os fatores de virulência produzidos por esta bactéria e a resposta imunológica do nosso organismo, correspondem aos pilares centrais que originam este processo. Já perante os fatores de virulência, damos especial relevância ao CagA, CagA PAI e ao *Vacuolating cytotoxin A* (VacA), classificados como agentes patogénicos major.¹⁶

O CagA é uma proteína bacteriana que induz modificações específicas na morfologia das células epiteliais, tendo um papel importante no aumento da sua capacidade proliferativa e sendo um potente indutor de inflamação. O gene da CagA está contido dentro de uma ilha de patogenicidade (PAI) que também traduz a sequência genética para um sistema de secreção do tipo IV, essencial para que a CagA consiga atingir o interior das células alvo. Já o VacA promove a ativação e supressão da resposta imune, induzindo tolerância imunológica e permitindo a persistência da infecção por Hp. É este conjunto de alterações desenvolvidas pelos fatores de virulência que contribuem para o fenómeno de gastrite.^{2,16} Outros fatores, como a proteína bacteriana *Duodenal ulcer promoting A* (DupA) e *Outer inflammatory protein A* (OipA), desempenham também papéis importantes na indução do processo inflamatório da mucosa gástrica, promovendo a produção e secreção de IL-8 na mucosa antral, uma potente citocina pró-inflamatória.²

A resposta imunológica do nosso organismo à infecção por Hp é tanto do tipo inato como adaptativo, sendo este último caracterizado por uma resposta predominantemente Th1, com a produção dominante de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 1 beta (IL-1 β), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e o interferon gama (INF- γ).¹⁷ Apesar da IL-1 β e do INF- γ serem as principais citocinas produzidas durante a infecção por Hp, estas parecem exercer diferentes efeitos sob a mucosa gástrica. Enquanto a IL-1 β é um potente inibidor da secreção ácida e da via de sinalização “hedgehog”, atuando como um indutor de atrofia das células parietais, o INF- γ é um robusto indutor do *Sonic hedgehog* (SHH), estimulando a secreção de gastrina e inibindo a secreção de somatostatina, suprimindo assim a evolução para atrofia gástrica. É importante assim, denotar esta correlação entre a produção predominante de IL-1 β e supressão do SHH com a capacidade de progressão do processo de gastrite não atrófica para atrofia gástrica.¹⁸ O estímulo inicial que promove a secreção inicial de diversas citocinas pró-inflamatórias é desencadeado pela interação entre o patógeno e recetores específicos presentes na membrana externa das células epiteliais gástricas. Tais interações promovem uma ativação de diversas vias de sinalização, dentro destas e de importante relevância, o fator nuclear *kappa* B (NF- κ B), que se encontra intimamente relacionado com a indução de inflamação mediada pela secreção de IL-8. Para além desta ativação via padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), a ativação seletiva do NF- κ B também está associada a um processo dependente da CagA, mais especificamente da capacidade de entrada do CagA nas células alvo da mucosa gástrica, via o sistema de secreção do tipo IV garantido pelo PAI.^{2,16,19}

Esta resposta inata é particularmente relevante na regulação da secreção ácida, já que a secreção de IL-8 via células epiteliais gástricas induzida por Hp leva ao recrutamento quimiotático de neutrófilos e macrófagos para a mucosa glandular, onde irão produzir IL-1 β , levando então à sequência de eventos associados a esta interleucina, já previamente discutidos.¹³ O infiltrado celular para além de ter este papel fundamental na produção de IL-1 β , também é responsável pela produção de espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio, que por sua vez levam a lesão celular, produção de superóxido dismutase mitocondrial, peroxidação lipídica e finalmente apoptose celular.^{13,20}

Quer sendo atrófica ou não, é esta gastrite crónica que eventualmente leva ao desenvolvimento de diversas doenças associadas a Hp, como a doença ulcerosa péptica, o adenocarcinoma gástrico ou o linfoma gástrico MALT. (Fig.1) Apenas cerca de 15% dos indivíduos infetados por Hp irão desenvolver este tipo de patologias ao longo da sua vida, mantendo-se os restantes 85% completamente assintomáticos. No entanto, esta ausência de sintomas não está correlacionada com a ausência de inflamação gástrica nestes indivíduos,

apenas significa que a intensidade do processo inflamatório consegue ser regulada a um grau que não condicione a evolução para processos patológicos major.²¹ Mais especificamente, a gastrite atrófica, uma condição crónica caracterizada pela perda e substituição progressiva da mucosa glandular gástrica original por metaplasia intestinal, metaplasia pseudopilórica e/ou por fibrose, corresponde a uma condição base para o desenvolvimento de diversas patologias também associadas ao Hp, constituindo uma importante lesão pré-neoplásica.²²

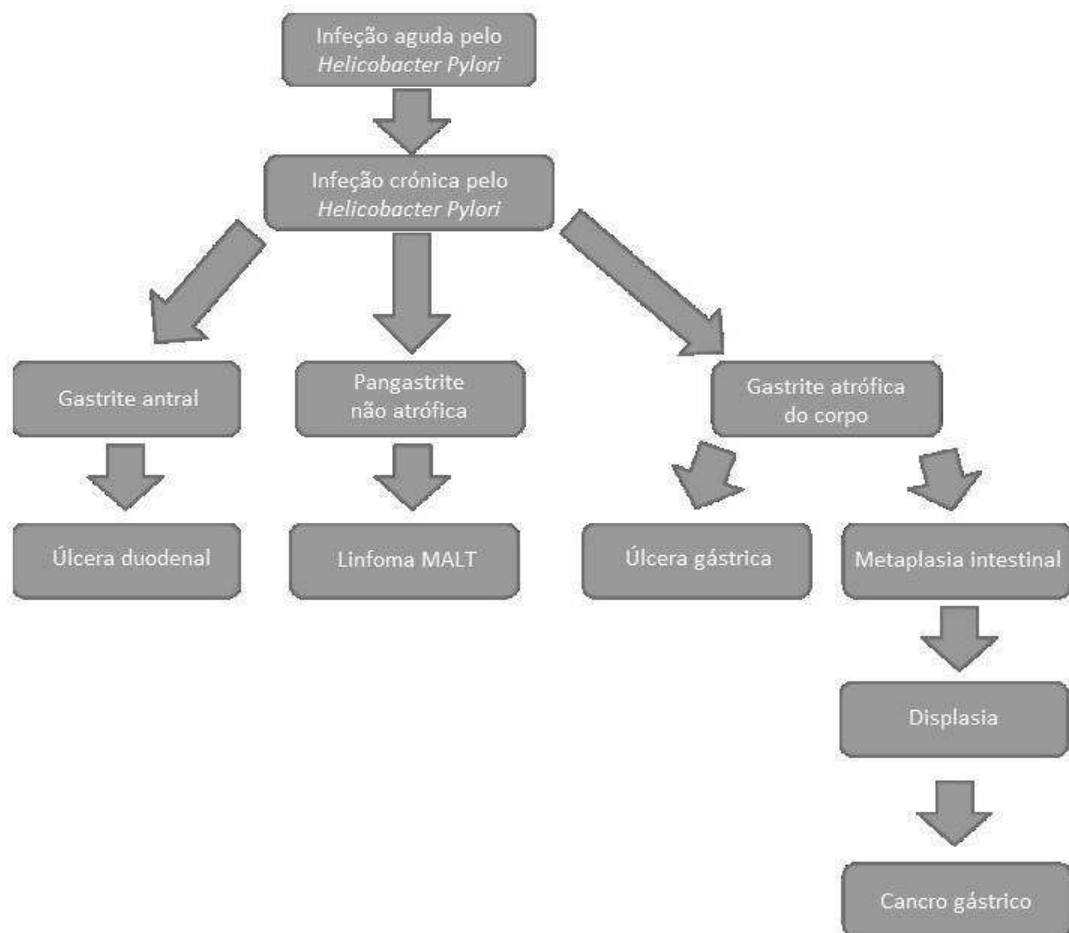


Figura 1 – História natural evolutiva da infecção por *Helicobacter pylori*. Adaptado de Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, et al. (12)

6.2 Doença ulcerosa péptica

O termo doença ulcerosa péptica (DUP) corresponde a um conjunto de lesões pépticas do trato gastrointestinal que resultam na disrupção da muscular da mucosa, e que são predominantemente representadas pelas úlceras gástricas e duodenais (apesar de também poderem existir no esófago distal ou em divertículos de Meckel). A doença ulcerosa péptica clássica manifesta-se como uma patologia crónica recorrente, traduzida por um defeito de cicatrização da lesão primária. Tradicionalmente considerava-se o ambiente hipersecretor de

ácido gástrico associado a fatores dietéticos ou a stresse como a principal causa para o desenvolvimento de úlcera péptica, mas a descoberta de Hp e o uso indiscriminado de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) na segunda metade do século XX mudaram esta percepção.²³⁻²⁵

A infecção por Hp tem um importante papel na patogénese da doença ulcerosa péptica, estando presente em cerca de 90-100% dos pacientes com úlceras gástricas, e em 60-90% dos pacientes com úlceras duodenais. De acordo com estes valores, diversos estudos mostraram que os indivíduos infetados por Hp estão então associados a um risco três a quatro vezes superior de virem a desenvolver uma úlcera péptica.²³ O processo ulceroso derivado desta infecção está associado tanto a um efeito bacteriano direto na mucosa como à resposta inflamatória secundária do hospedeiro. Nos pacientes infetados, cerca de 15% irão apresentar um estado de hipersecreção de ácido gástrico secundário à inibição da secreção de somatostatina, culminando no desenvolvimento de uma úlcera antral ou duodenal. A restante maioria irá apresentar úlcera gástrica, que por sua vez estará associada a um estado de hipocloridria e atrofia da mucosa.^{8,15,26} Esta dicotomia de manifestações deriva da forma de gastrite sob o qual o processo ulceroso se desenvolveu. Doentes com gastrite de predomínio antral, que está associada a hipercloridria, tendem a desenvolver úlceras duodenais, já os doentes com gastrite do corpo gástrico, associada a hipocloridria e gastrite atrófica, tendem a desenvolver úlceras gástricas.^{8,27}

As úlceras duodenais são normalmente diagnosticadas em idades jovens, sobretudo em indivíduos do sexo masculino com elevado score de inflamação antral e secreção ácida. A típica localização deste tipo de úlceras é no bulbo duodenal, onde o conteúdo gástrico primeiro contacta com o intestino delgado.²⁸ Em condições normais, Hp não consegue estabelecer infeções no duodeno, dado tratar-se de uma bactéria com elevado tropismo pelo epitélio gástrico. Assim, torna-se necessário a existência de metaplasia gástrica duodenal para que consequentemente consiga haver colonização do duodeno e posteriormente formação de processo ulceroso. A gastrite com predomínio antral é uma condição que permite cumprir este pré-requisito, dado que induz um estado de hiperacidez resultante dos baixos níveis de somatostatina antral e dos elevados níveis basais e pós-estimulatórios de gastrina. É a elevada atividade de urease induzida pela infecção por Hp que permite atingir este estado de hiperacidez. A conversão de ureia em amónia por parte desta enzima conduz a um aumento do pH gástrico no epitélio superficial e nas glândulas do antro, com consequente perda de capacidade das células D de detetar o verdadeiro nível de acidez gástrica, levando a uma redução na secreção de somatostatina e a uma elevação na secreção de gastrina (este rácio gastrina/somatostatina elevado leva também a uma estimulação das células

enterocromafins e à consequente libertação de histamina, o que por sua vez leva ao aumento de produção de ácido clorídrico e pepsina por parte das células parietais e células principais gástricas). Esta conduz a um aumento significativo da carga ácida que atinge o duodeno, que culmina no desenvolvimento de metaplasia gástrica como forma de defesa ou de adaptação fisiológica. Para além da necessidade de um epitélio gástrico para que se estabeleça infeção, a presença de bÍlis no duodeno torna-se também um impedimento para a sobrevivência deste microrganismo. No entanto, o ambiente ácido já desencadeado pelo processo de gastrite antral que permitiu a transformação do epitélio duodenal, permite também que haja a precipitação dos conjugados de glicina dos ácidos biliares, tornando finalmente o duodeno suscetível à infeção por Hp. Assim sendo, desde que o grau de secreção ácida seja elevado o suficiente para permitir manter consistentemente o pH baixo no bulbo duodenal, a formação de úlcera poderá ocorrer.^{23-25,28,29}

Por sua vez, as úlceras gástricas ocorrem sobretudo em indivíduos idosos, não havendo predomínio pelo sexo. A localização predominante deste tipo de úlceras é na região de transição entre o antro e o corpo gástrico, ao nível da pequena curvatura do estômago, provavelmente associado à intensa colonização desta área e à consequente inflamação e dano epitelial, conduzindo o processo ulcerogénico.²³ No entanto, de acordo com o grau do envolvimento gástrico pelo processo de atrofia, a localização da úlcera gástrica tende a mover-se em sentido proximal, acompanhando o bordo atrófico. Assim, tal como a úlcera duodenal estava associada a gastrite antral não atrófica, a úlcera gástrica correlaciona-se sobretudo com a presença de gastrite do corpo/ pangastrite e atrofia gástrica, sendo quanto mais proximal se encontrar a localização da úlcera, mais extensa e severa será a gastrite subjacente. Estes locais são os potencialmente mais afetados devido à proximidade existente entre o epitélio atrófico fragilizado e o epitélio produtor de ácido gástrico remanescente, facilitando o papel que os fatores agressores irão ter sobre a mucosa. São então estes processos de atrofia da mucosa gástrica, com disfunção das glândulas oxÍnticas e das células parietais, associados à presença de metaplasia intestinal multifocal, que proporcionam uma ambiente essencial para o processo ulcerogénico, uma vez que destabilizam simultaneamente a normal resistência e funcionalidade da mucosa.²⁴

Diversos fatores de virulência associados a Hp foram propostos como possíveis preditores para o desenvolvimento de DUP. De entre estes, destaco o papel de algumas adesinas bacterianas (OipA e BabA) e fatores de inflamação gástrica (CagA, VacA e DupA). Assim sendo, alguns genótipos específicos desta bactéria estarão associados a diferentes graus de morbidade. Os genótipos mais prevalentes associados a ulceração péptica são os VacA e CagA positivos.²⁸ O papel que o VacA tem na patogénese da úlcera péptica ainda não

é totalmente compreendido, mas pensa-se que estará relacionado com a capacidade que este fator de virulência terá de induzir autofagia das células gástricas, autofagia esta justificada como um mecanismo pelo qual estas células tentam limitar o dano celular induzido pelo VacA e a persistência do processo inflamatório. Relativamente ao CagA, acredita-se que desempenhe uma interação importante com o sistema imune do hospedeiro, estando associado à infiltração de células inflamatórias na mucosa gástrica e ao dano epitelial compatível com a evolução para o processo ulceroso.²⁵ Tanto o VacA como o CagA apresentam variações alélicas significativas, tendo em conta os seus potenciais de virulência. No VacA estas variações ocorrem nas regiões de sinalização (com os alelos s1 e s2), do meio (com os alelos m1 e m2) e intermédia (com os alelos i1 e i2). O alelo s1 associa-se muito frequentemente ao alelo m1 dando origem à forma s1m1, a forma mais patogénica do VacA. Por o outro lado, o alelo s2 associa-se sobretudo ao alelo m2, originando a forma s2m2, uma forma com baixa secreção de toxina, limitando o potencial destrutivo deste fator de virulência. Já o CagA encontra-se dividido em dois grandes tipos: o tipo I e o tipo II, sendo que o tipo I contém no seu genoma o cagPAI. A maioria das variantes com CagA do tipo I apresentam também um VacA s1m1, culminando nas consequências mais severas da infeção pela Hp, como a úlcera péptica ou o adenocarcinoma gástrico.²⁷

Nos últimos anos, outros fatores de virulência têm sido identificados e associados a DUP em algumas populações, como é o caso do DupA. O DupA parece ter um papel importante na secreção de IL-8 e na regulação do processo inflamatório, promovendo ulceração do duodeno em certas populações, e mesmo cancro gástrico em outras. No entanto, é esta ubiquidade do gene da DupA que não o torna um marcador global fiável de doença (diferentes manifestações em diferentes populações).^{2,30} Outro exemplo será o BabA, fator de virulência codificado pelo gene *BabA2*, que corresponde a uma proteína externa da membrana celular de Hp, que facilita a colonização bacteriana do estômago. Entre as proteínas que funcionam como adesinas de Hp, o BabA tem importância não só na indução da colonização gástrica, como também na regulação de interações funcionais com as células do hospedeiro. A positividade do BabA2 pode contribuir para um risco aumentado de DUP, especialmente de úlcera duodenal e de adenocarcinoma gástrico nos países ocidentais.³¹

6.3 Adenocarcinoma gástrico

O cancro gástrico corresponde a uma das neoplasias malignas mais comuns no mundo, sendo a quarta causa mais frequente de morte relacionada com o cancro. As neoplasias gástricas apresentam uma etiologia multifatorial, onde tanto fatores genéticos

como ambientais parecem ter impacto na sua incidência e desenvolvimento. Dentro deste grupo heterogêneo de patologias encontram-se determinados tumores com diferentes morfologias, histologias e fundos moleculares. A grande maioria destes, cerca de 95%, originam do epitélio glandular gástrico e são designados por adenocarcinomas.³² O método de classificação mais popular para os adenocarcinomas é segundo a classificação de Lauren, o que os divide em dois subtipos histológicos primários: o subtipo intestinal e o subtipo difuso. Enquanto o subtipo intestinal é caracterizado pela proliferação de células neoplásicas organizadas em estruturas glandulares, o subtipo difuso está associado a grupos de células tumorais pouco diferenciadas ou indiferenciadas que infiltram a parede gástrica. Aos tumores que apresentam ambos estes componentes é-lhes atribuída a classificação de subtipo misto.^{33,34} Em 2014, devido a algumas limitações dos modelos de classificação do adenocarcinoma gástrico, um estudo revolucionário propôs uma nova classificação molecular tendo em conta a análise genética e epigenética deste tipo de neoplasias, dividindo-as em neoplasias com instabilidade de microssatélites, com instabilidade cromossômica, geneticamente estáveis ou positivas para o vírus Epstein-Barr.³⁵ A incidência geral de adenocarcinomas gástricos veio a diminuir ao longo das últimas décadas, em grande parte à custa da diminuição do seu subtipo intestinal. Esta diminuição apresenta uma forte correlação com a diminuição simultânea do número de novas infeções e aumento da erradicação de Hp, o seu principal fator de risco.³²

A infeção por Hp está estabelecida como o principal fator de risco para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico, sendo classificada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um agente carcinogénico de classe I desde 1994. Apesar de cerca de 75% dos adenocarcinomas gástricos derivarem então da infeção por Hp, apenas 1 a 3% dos indivíduos infetados cronicamente por esta bactéria irão desenvolver neoplasia gástrica ao longo da sua vida, sugerindo a existência de outros fatores com importante papel na patogénese desta doença.³⁴ Diversos outros fatores de risco estão associados com a incidência do adenocarcinoma, entre eles o sexo masculino, a idade avançada, a história familiar, os hábitos tabágicos e alcoólicos, a exposição a radiação e a dieta rica em sal ou em alimentos fumados, sendo pelo contrário identificados como fatores protetores o perfil antioxidante e uma dieta rica em vegetais e fruta.³⁶

A maioria dos adenocarcinomas gástricos do subtipo intestinal derivam de uma cascata histopatológica iniciada pela infeção crónica por Hp, conhecida como cascata de Correa, e que envolve sequencialmente as seguintes etapas: gastrite, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia e, por fim, cancro. (Fig. 2) Este processo de carcinogénese está associada a diversas alterações genéticas subjacentes, que podem levar anos a décadas

a desenvolverem-se. O passo inicial na cascata de Correa é o desenvolvimento de gastrite. A gastrite crônica corresponde ao principal fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico do subtipo intestinal, o melhor estudado e investigado, sendo a infecção por Hp e a gastrite autoimune as causas mais comuns desta condição inflamatória crônica. Hp não apresenta uma associação restrita ao subtipo intestinal, sendo um importante fator causal para ambos os subtipos. No entanto, e ao contrário do que acontece no subtipo intestinal, os adenocarcinomas gástricos difusos não apresentam uma lesão precursora de cancro gástrico que evolua a partir da gastrite.³³

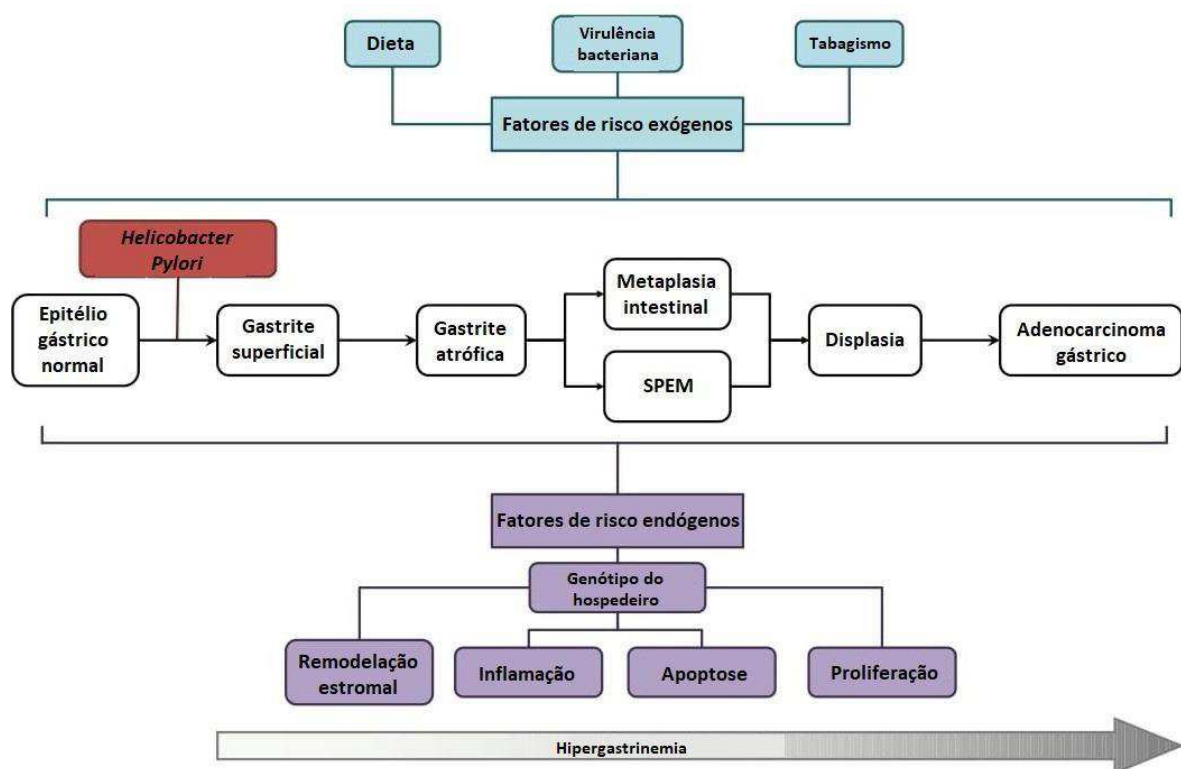


Figura 2 – Cascata de Correa. Representação esquemática da progressão patológica da gastrite secundária à infecção por *Helicobacter pylori*, destacando a relevância de diversos fatores de risco endógenos e exógenos na indução de condições pré-neoplásicas e consequentemente da própria malignidade. Adaptado de Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, et al. (37)

Ao longo de diversos anos, alguns indivíduos mais suscetíveis com gastrite crônica superficial, desenvolvem atrofia gástrica, caracterizada pela perda do normal epitélio glandular da mucosa gástrica, com consequente diminuição da secreção ácida e da produção de somatostatina, culminando no aumento de secreção de gastrina. Para além de estimular a produção de ácido gástrico pelas células parietais, a gastrina irá ter um papel fundamental na

proliferação das células estaminais do epitélio gástrico, levando a um aumento da renovação celular. Outra condição implementada pelo estado inflamatório crónico é a produção de quantidades enormes de radicais livres de oxigénio e de nitrogénio, associados a lesão oxidativa do DNA e a um aumento da frequência mutagénica.³⁷

Associado ao processo inflamatório crónico e à atrofia gástrica, com o passar do tempo as células estaminais gástricas podem reprogramar-se, levando à formação de um epitélio metaplásico que substitui a normal mucosa gástrica, muitas vezes numa tentativa de tornar a mucosa mais resistente ao ambiente adverso a que estará exposta. A metaplasia corresponde à substituição potencialmente reversível de um subtipo celular diferenciado por outro que normalmente não está presente naquele determinado tecido. No estômago são reconhecidas três tipos de metaplasia: intestinal, *spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia* (SPEM) e pancreática. A mais tipicamente associada ao adenocarcinoma gástrico e a que entra na cascata de Correa é a metaplasia intestinal, apesar do SPEM ser cada vez mais visto como tendo um importante papel na carcinogénese gástrica.³⁸

A metaplasia intestinal pode ser categorizada em termos histológicos como completa (tipo I) ou incompleta (tipos II e III). Na completa, o epitélio metaplásico assemelha-se a um normal epitélio intestinal, com presença de células de *Goblet* e de *Paneth*, enterócitos eosinofílicos e bordadura em escova, marcando positivamente para mucinas (MUC) intestinais como a MUC2. Pelo contrário, a metaplasia intestinal incompleta assemelha-se mais ao epitélio cólico, com falta de uma bordadura em escova, mas com a presença de células colunares em diversos estados de diferenciação, marcando positivamente tanto para mucinas gástricas (MUC1, MUC5AC, MUC6) como para mucinas intestinais (MUC2). A diferença entre o tipo II e III dentro do subtipo incompleto passa apenas pela expressão de diferentes tipos de mucinas, tendo o tipo II uma mistura de expressão de mucinas neutras com sialomucinas intestinais, e o tipo III uma expressão maioritariamente de sulfomucinas.^{17,39} Apesar de diversos artigos proporem que o adenocarcinoma gástrico deriva deste epitélio intestinal metaplásico, ainda não existe consenso se a metaplasia intestinal é considerada um precursor direto de cancro gástrico ou apenas um fator de risco para o seu desenvolvimento. De facto, a metaplasia intestinal completa é apenas um fraco marcador desta neoplasia, presente muito mais frequentemente em biópsias de doenças gástrica benignas, como na úlcera gástrica ou na gastrite crónica.³³ Em contraste, a metaplasia intestinal incompleta parece um marcador mais forte de neoplasia. Apesar de atualmente classificarmos o subtipo incompleto como uma forma mais avançada de metaplasia, ainda faltam estudos para esclarecer se esta deriva diretamente da forma completa ou se ambas apresentam origens distintas.³⁹

O SPEM, previamente conhecido com metaplasia pseudopilórica, corresponde a uma linhagem de células mucosas metaplásicas com características morfológicas semelhantes às glândulas profundas da mucosa antral ou pilórica, com forte expressão de *trefoil factor 2* (TTF2) e MUC6. Esta variante metaplásica foi detetada em cerca de 68% de indivíduos infectados por Hp, sendo que estudos recentes determinaram uma associação de cerca de 90% entre o SPEM e o cancro gástrico, sugerindo um papel importante no processo de carcinogénese, apesar do seu envolvimento ainda não estar definido na cascata de Correa. Existem provas recorrentes de que o SPEM é a primeira alteração metaplásica do estômago, precedendo até o desenvolvimento da metaplasia intestinal. Alguns estudos revelaram a presença de certas mutações normalmente presentes nas neoplasias gástricas (como a mutação no gene TP53) em regiões de metaplasia sem displasia evidente, o que pode ser uma alteração a favor da cascata carcinogénica, em que a metaplasia evolui diretamente para displasia e cancro. No entanto, e tal como na metaplasia intestinal, existe falta de evidência se este é um verdadeiro precursor deste cancro ou apenas um fator de risco.^{40,41}

Na fase final da cascata de Correa encontra-se a evolução para displasia, que culmina inevitavelmente no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico invasivo. A displasia é definida histologicamente como a presença inequívoca de epitélio com características anormais não neoplásicas ou sem evidência de invasão de tecido, muitas vezes relatada como adenoma nas lesões displásicas polipoides, sendo o termo de displasia não-adenomatosa reservado para as lesões displásicas planas. O epitélio gástrico displásico pode ser ainda classificado tendo em conta o seu grau histológico, em displasia de baixo ou alto grau. Enquanto a displasia de baixo grau progride muito lentamente para uma de alto grau histológico ou mesmo adenocarcinoma, aproximadamente 25% dos indivíduos com displasia de alto grau irão desenvolver adenocarcinoma invasivo no intervalo de um ano desde o diagnóstico da lesão displásica, mostrando a relevância deste achado.^{33,42} É sugerido que ambas a metaplasia intestinal e a displasia glandular derivam das células estaminais gástricas. Neste processo, ao longo do tempo as células estaminais acumulam diversas mutações que originam glândulas metaplásicas distintas. Novas mutações permitem a persistência e a proliferação deste novo subtipo celular, sendo a origem das glândulas displásicas semelhante. Estes campos de displasia partilham um perfil mutacional comum, de onde muitos clones derivam, podendo este evento ocorrer em múltiplas partes do estômago simultaneamente e levando a um aumento do risco carcinogénico ao longo destas localizações. Este efeito designa-se de “field cancerization”, sendo um importante passo no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico.³⁸

A cascata de Correa é caracterizada como tendo uma progressão linear, sendo claramente evidente que a infecção por Hp e a gastrite crônica associada levam, em indivíduos selecionados, à evolução nos múltiplos degraus deste modelo carcinogénico. É também conhecido que a erradicação desta infecção leva à regressão da maioria das lesões gástricas. No entanto é especulada a existência de um ponto no perfil evolucionar da cascata de Correa em que a terapêutica de erradicação da Hp deixa de ter eficácia na regressão das lesões epiteliais, e como tal não reduz o risco de progressão para cancro, sendo referido como o ponto de não retorno. A metaplasia intestinal é sugerida corresponder a este ponto, em que a lesão genética às células estaminais gástricas se torna irreversível, mesmo após a eliminação do seu fator causal. Apesar da maioria da evidência disponível suportar a existência de este ponto de não retorno, existem relatos da ocorrência rara da regressão de metaplasia intestinal para gastrite atrófica ou mesmo gastrite crônica não atrófica após a erradicação de Hp.³⁹

Tal como em diversas outras neoplasias, o adenocarcinoma gástrico desenvolve-se a partir de um processo de múltiplas etapas, variavelmente influenciado quer por fatores genéticos do hospedeiro quer por fatores ambientais extrínsecos ao mesmo. De entre estes, o agente patogénico gástrico Hp, tem papéis indispensáveis na formação de ambos os subtipos intestinal e difuso dos adenocarcinomas gástricos. O principal fator de virulência associado ao desenvolvimento de cancro gástrico é o CagA, especialmente as variantes que contêm o cagPAI, que estão associadas a um risco cerca de 5.8 vezes superior de induzirem adenocarcinoma gástrico comparativamente a indivíduos não infetados.³⁴ Tal como já foi referido, o cagPAI determina um sistema de secreção do tipo IV necessário para a translocação do CagA para dentro das células epiteliais, induzindo um processo inflamatório mais intenso. Uma vez dentro das células, o CagA é fosforilado em certos pontos EPIYA, que servem como centros de fosforilação de tirosina. Estes pontos EPIYA podem ser divididos em segmentos distintos, denominados de EPIYA-A a EPIYA-D, sendo os subtipos A, B e D mais comuns em países do leste asiático e os subtipos A, B e C mais comuns no mundo ocidental, podendo esta inicial diferença de locais de fosforilação ser um fator determinante na distribuição geográfica desta neoplasia.⁴³ Um vez fosforilado, o CagA liga-se especificamente a um domínio SH2 do SHP2, uma proteína tirosina fosfatase essencial para uma ativação completa da via de sinalização mitogénica do Ras-Erk, envolvida na proliferação celular e possivelmente no desenvolvimento de metaplasia.³⁸ A ativação mediada pelo CagA da sinalização SHP2 contribui também para a desfosforilação de quinases de adesão focal, culminando em perda de adesão celular com alongamento das células, conhecido como o efeito “hummingbird”. O segmento EPIYA-D liga mais intensamente à oncoproteína SHP2 do que o segmento C, estando potencialmente associado a um perfil mais favorável a indução de neoplasia.^{40,44} Por outro lado, o CagA não fosforilado também exerce efeitos celulares pró-

carcinogénicos, inibindo a atividade da proteína quinase PAR1, levando a uma rotura das junções de oclusão e à perda da polaridade celular. Através do PAR1, o CagA interage também com a E-caderina, induzindo a ativação da β -catenina. A β -catenina por sua vez é um alvo fundamental da via de sinalização da Wnt, via com papéis críticos no desenvolvimento embrionário e na homeostasia dos tecidos. A desregulação da β -catenina está associada a diversos cancros humanos.^{40,44,45} Desta forma, em células invadidas pelo CagA, a β -catenina e a SHP2 acumulam-se no núcleo, onde colaboram numa ativação aberrante da via do Wnt. (Fig. 3) Para além disto, pensa-se que o CagA esteja também associado à desregulação de quinases c-Met, e que assim estimule a ativação da via de sinalização PI3/Akt, também associada à desregulação e perda de degradação da β -catenina, potenciando os seus efeitos oncogénicos.⁴⁴ Estudos recentes reportaram uma interação entre o CagA e diversas moléculas supressoras tumorais, incluindo RUNX3 e o p53. O CagA induz a ubiquitinação e degradação do RUNX3, abolindo a seu papel como fator de transcrição de supressão tumoral.

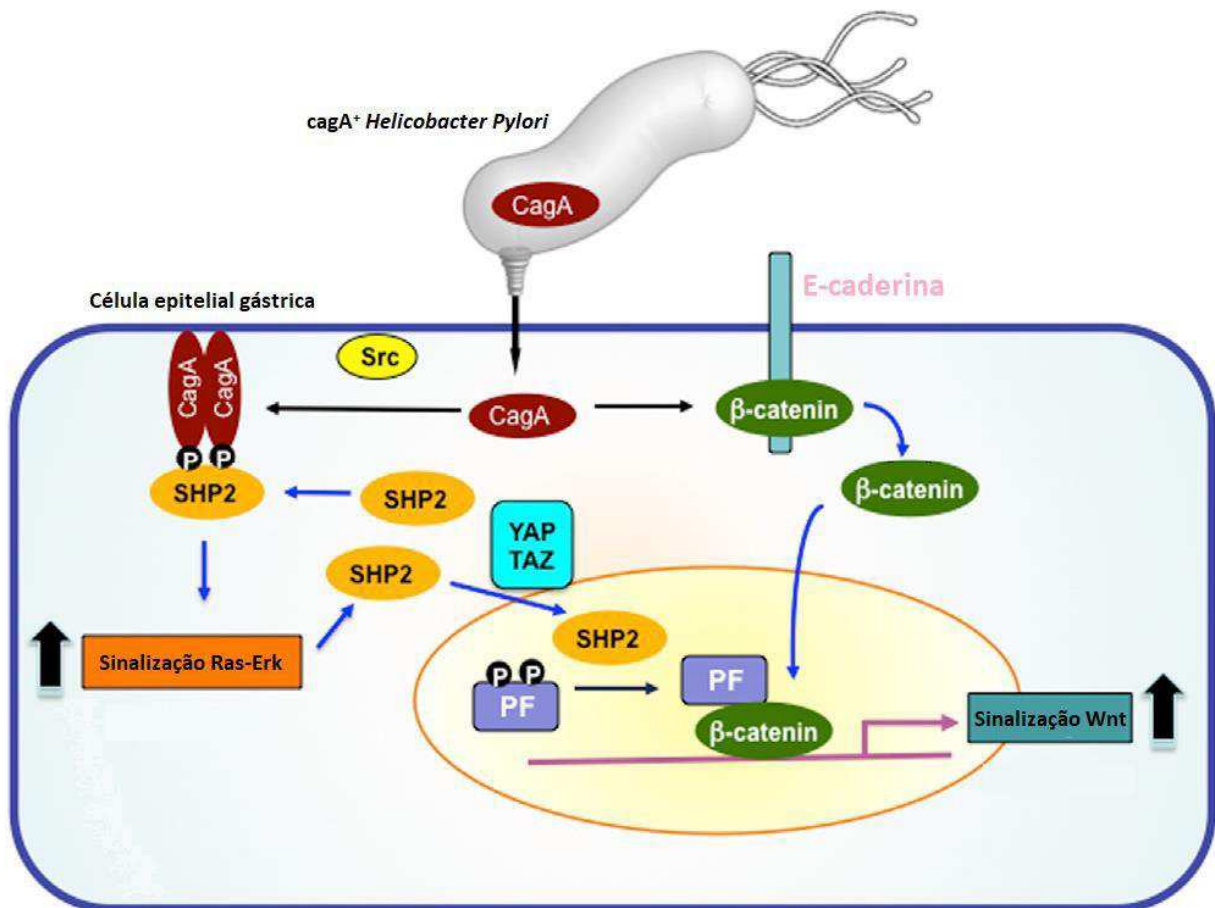


Figura 3 – Desregulação das vias de sinalização intracelulares do RAS e do Wnt pelo CagA. Após fosforilação, o CagA recruta a proteína SHP2 para a membrana, culminando com uma potenciação da via de sinalização mitogénica do Ras-Erk. De forma independente da fosforilação inicial, o CagA interage também com a E-caderina, promovendo a dissociação da β -catetina e a sua translocação para o núcleo, onde juntamente com o SHP2 irão promover a ativação de genes alvo da via do Wnt. Adaptado de Hatakeyama M. (44)

De forma semelhante o CagA degrada o p53 impedindo a apoptose mediada por esta proteína, e estimulando assim a acumulação de mutações potencialmente oncogénicas nestas células.^{16,40,44}

Para além do CagA, existem diversos outros fatores de virulência derivados de Hp que parecem ter uma papel relativamente importante no processo carcinogénico, como o VacA, o OipA e o BabA. O VacA induz diversos efeitos nas células hospedeiras, incluindo a formação de vacúolos celulares, alterações da permeabilidade membranaar mitocondrial, inibição da ativação dos linfócitos T, e ativação dos processos de sinalização celular. Da mesma forma que o CagA, o VacA parece reduzir a degradação da β -catenina, potenciando a transcrição de genes dependentes da mesma, e a sobreexpressão de proteínas como a ciclina D1, muito associada a diversas neoplasias humanas.^{43,45} Tal com referido na DUP, existe uma variabilidade substancial de atividade desta toxina, dependendo da heterogeneidade da expressão alélica. Assim sendo, estudos recentes demonstram que as estirpes contendo os alelos s1, i1, m1 da VacA estão mais associados ao desenvolvimento de neoplasia gástrica ou condições pré-malignas do que as estirpes contendo os alelos s2, i2, m2.^{43,46} Outro facto muito interessante verificado apenas nas estirpes s1 do VacA é que estas estão mais associadas à presença simultânea do cagPAI e a outros fatores de virulência relevantes no processo oncogénico comparativamente com as estirpes s2. Desta forma, o papel carcinogénico do VacA é posto em causa, não havendo consenso entre a comunidade científica se este fator de virulência terá influencia direta na patogénese do cancro gástrico ou se apenas modula a presença de outros fatores de virulência responsáveis pela indução desta patologia.⁴⁶ Já o OipA e o BabA são moléculas de adesão clássicas, que quando presentes juntamente com o cagPAI estão associadas à disfunção de diversos processos celulares importantes, culminando numa transcrição alterada, em rearranjos do citoesqueleto, fraqueza das junções celulares e indução de inflamação. Uma estirpe com positividade para o BabA tem uma patogenicidade dependente do cagPAI aumentada, ao estimular a produção de citocinas pró-inflamatórias e fatores pré-cancerígenos, sendo a estirpe CagA, VacA s1 e BabA positiva a forma associada ao mais alto risco de desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico.⁴⁷

Após estas diversas variáveis dependentes da Hp, provavelmente o fator com mais relevância associado ao desenvolvimento de neoplasia gástrica será a genética do hospedeiro. Como sabemos, o processo inflamatório tem sido bem reconhecido como um fator de risco fundamental para o desenvolvimento de diversos tipos de cancros. A resposta inflamatória induzida por Hp não é diferente, estando associada à secreção de diversas citocinas pró-inflamatórias como a IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, entre diversas outras. A IL-1 β é a

molécula pró-inflamatória mais potente gerada em resposta à infecção, funcionando simultaneamente como um forte inibidor da secreção ácida.^{16,48} Assim, indivíduos com polimorfismos nesta molécula ou no seu recetor associados a uma aumento da sua função, estão associados a um risco significativamente aumentado de hipocloridria, atrofia gástrica, e adenocarcinoma gástrico distal, sendo que se presentes em conjunto com os fatores de virulência associados ao desenvolvimento de carcinogénese, este risco pode ser cerca de 87 vezes superior ao de uma pessoa normal.^{34,49} Em adição à mutação na IL-1 β , mutações no TNF- α também aparecem associadas a um risco aumentado de desenvolvimento de cancro gástrico. Tanto uma como a outra reforçam a ativação do NF-kB, um fator de transcrição associado à promoção do crescimento celular, supressão da apoptose, estimulação da produção de fatores de crescimento e citocinas, indução da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e aumento da formação de radicais livres de oxigénio, processos essenciais ao papel carcinogénico de Hp.⁴⁰

Associado ao importante papel que a infecção por Hp tem no processo de carcinogénese gástrica encontra-se um importante cofator de risco, que é a dieta com consumo excessivo de sal.⁴⁸⁻⁵⁰ Tal parece estar associado a uma exacerbação do papel do fator de virulência CagA, culminando com um processo inflamatório gástrico mais severo, elevação do pH gástrico, aumento da perda de células parietais e aumento da expressão da citocina pró-inflamatória IL-1 β . É ainda de referir que este papel carcinogénico é totalmente dependente da existência em simultâneo da infecção por Hp, visto que a presença de uma dieta hipersalina numa população não infetada não mostrou qualquer relação com o aumento da incidência do cancro gástrico. Outros fatores dietéticos também parecem interferir com esta incidência, tendo uma dieta pobre em ferro demonstrado um aumento da carcinogénese associada a Hp em modelos animais.^{49,50} Relativamente à microbiota gástrica e ao papel que esta possa ter nos modelos carcinogénicos correntes, há evidência convincente de que possíveis bactérias do nosso ambiente gástrico possam induzir a formação de uma neoplasia, para além do papel já estabelecido de Hp.⁵¹

Em relação ao adenocarcinoma gástrico difuso, apesar de a infecção por Hp não ter nenhuma correlação com a incidência da sua variante hereditária (associada predominantemente à mutação do gene CDH1), existe uma forte relação com a sua variante esporádica. Já foi demonstrado o papel que Hp apresentava na indução da metilação e silenciamento do gene da E-caderina, reforçando o papel que esta infecção possa ter na carcinogénese do subtipo difuso esporádico desta neoplasia.³⁹

6.4 Linfoma gástrico MALT

Os linfomas gástricos primários correspondem a um diverso grupo de doenças linfoproliferativas com origem no estômago, que compreendem diferentes tipos histológicos, como por exemplo o linfoma difuso de grandes células B (LDGCB), o subtipo mais comum, e o linfoma MALT gástrico. No global, os linfomas gástricos primários correspondem à segunda causa mais comum de neoplasias gástricas, cuja incidência antecede apenas a do adenocarcinoma gástrico. O trato gastrointestinal corresponde ao local mais comum para o desenvolvimento de linfomas extranodais, sendo o estômago o órgão mais atingido por este espectro de patologias, representando 55 a 65% de todos os linfomas do trato gastrointestinal e cerca de 30 a 40% de todos os linfomas extranodais.^{52,53}

Os linfomas MALT correspondem a linfomas não-Hodgkin extranodais de baixo grau que originam de células B clonais presentes na zona marginal do MALT. (Tab. 1) Apesar de os linfomas MALT poderem ter origem em diversos tecidos diferentes, incluindo o pulmão, os anexos oculares, a glândula tiroideia e o intestino delgado, a sua maioria (cerca de 70%) origina-se no estômago, particularmente em indivíduos cronicamente afetados pela infeção por Hp, o seu maior fator de risco.⁵⁴ De acordo com estudos epidemiológicos recentes, os

Células de origem	Linfoma/Leucemia
Células B imaturas	Linfoma/Leucemia linfoblástico
Células B maduras	Neoplasias de pequenos linfócitos
	Linfoma/Leucemia de células B esplênico
	Linfoma linfoplasmocítico
	Linfoma de zona marginal
	Linfoma folicular
	Linfoma do manto
	Linfomas de grandes células B
	Linfoma de Hodgkin
	Linfoma de Burkitt
	Linfomas de células B associados ao HHV-8
	Linfoma cutâneo centro-folicular
	Outras proliferações linfoides
Plasmócitos	Gamopatas monoclonais
	Doença das cadeias pesadas
	Neoplasias de plasmócitos
	Doenças associadas ao depósito de imunoglobulinas monoclonais

Tabela 1 – Classificação da OMS de tumores hematopoéticos: Linfomas e proliferações linfoides de células B (5ª edição).

linfomas MALT correspondem a um dos diagnósticos de linfoma mais comum, que apesar de não atingirem o número de casos do linfoma folicular ou do LDGCB, apresentam incidências muito semelhantes às do linfoma do manto. A idade média de diagnóstico ocorre aos 65 anos e existe uma ligeira predominância de incidência no sexo feminino.⁵⁵ Histologicamente, este tumor manifesta-se como um conjunto de células tumorais de pequeno tamanho (designadas por células tipo centrócitos) que circundam folículos de células B reativas, e que tendem a invadir estruturas epiteliais adjacentes, formando então as típicas lesões linfoepiteliais. Cerca de 90% de todos os linfomas MALT gástricos estão associados a Hp, sendo o processo inflamatório crónico traduzido por esta bactéria reconhecido como um contribuinte essencial para o processo de tumorigénese.^{53,54}

Apesar da sua relação com o tecido linfoide, os linfomas MALT raramente derivam de tecido MALT fisiológico. Normalmente, e na maioria dos casos, este tipo de linfoma deriva de infiltrados de MALT adquiridos por uma resposta imune à estimulação antigénica crónica, sendo aqui que entra o papel central da infeção gástrica por Hp. Ao contrário do restante trato gastrointestinal, o estômago é pobre em tecido linfoide, uma vez que o seu baixo pH impede a sobrevivência de células linfocíticas na parede gástrica. No entanto, num indivíduo cronicamente infetado por Hp, ocorre um tamponamento do pH gástrico, sobretudo devido à produção de urease, como já referimos. Assim, a coexistência de um ambiente menos ácido juntamente com a estimulação antigénica crónica desencadeia uma infiltração linfoide e consequentemente a aquisição de tecido MALT gástrico.^{52,56} Normalmente as células B são formadas a nível da medula óssea, onde irão sofrer diversos processos de rearranjo ao nível dos genes das cadeias pesadas e das cadeias leves das imunoglobulinas. Após este rearranjo genético inicial, estas irão migrar para os órgãos linfoides secundários, entre estes o MALT, onde podem dar origem a células plasmáticas de curta duração ou transformar-se em centroblastos após estimulação antigénica no centro germinativo. Este centroblastos progridem depois para centrócitos através dos processos de hipermutação e recombinação somática. Serão estes centrócitos do centro germinativo que acabam por se diferenciar ou em plasmócitos de longa duração ou em células B de memória/ de zona marginal. Assim sendo, e dado que as células tumorais dos linfomas MALT se encontram maioritariamente localizadas na periferia dos centros germinativos, acredita-se que as mesmas possam derivar dos linfócitos B de zona marginal, e daí este tipo de linfoma pertencer ao grupo dos linfomas de zona marginal.⁵⁷

Como já referido previamente, é a apresentação antigénica crónica por parte de Hp que promove o desenvolvimento da maioria de linfomas MALT gástricos. Inicialmente, esta apresentação antigénica está apenas associada à formação de hiperplasia linfoide. É a

constante estimulação e proliferação destes linfócitos que vai induzir o ganho de mutações genéticas adicionais, que culminam na ativação adquirida de vias de sinalização intracelulares e conseqüentemente na progressão da doença, com proliferação celular descontrolada, resistência à apoptose, e finalmente emergência do clone maligno.⁵⁸ Na fase inicial de carcinogênese, o clone tumoral encontra-se na sua fase mais dependente de Hp. Esta fase é caracterizada pela infiltração de múltiplos linfócitos T CD4+ reativos contra antígenos desta bactéria no espaço tumoral, onde vão promover o crescimento e proliferação das células B malignas através da sinalização mediada pelo complexo CD40/CD40L e pelas citocinas do tipo Th2 (como a IL-4, IL-5 e IL-10).⁵⁷ Concomitantemente, as células T CD8+ presentes nos linfomas MALT parecem ter uma citotoxicidade mediada pela perforina e pelo complexo Fas/FasL defeituosa, condição importante pois permite a manutenção da proliferação das células B anormais. Isto sugere que a ativação desregulada e exaustiva de linfócitos B dependentes de linfócitos T induzidos por Hp suporta não só a formação como também a proliferação inicial de linfomas MALT gástricos de baixo grau.^{57,59} Para que esta comunicação entre células B e T seja efetiva, é requerida a interação entre 2 subgrupos de moléculas estimulatórias, sendo estas o CD80 e o CD86 nos linfócitos B, e o CD28 ou o CTLA-4 nos linfócitos T. Estudos recentes comprovam esta associação, constatando-se uma correlação entre a expressão de CD86 com a sensibilidade à infecção por Hp.⁶⁰ Em adição ao efeito estimulante das células T, o desenvolvimento de linfoma MALT gástrico é desencadeado também através da estimulação direta de receptores das células B (BCR) por parte de antígenos do próprio. Este processo torna-se evidente perante a marcação positiva para imunoglobulinas (Ig) de superfície das células tumorais, especialmente da família IgM e IgG.⁵⁷ A estimulação antigénica constante não só desencadeia uma proliferação de células B como também atrai um diverso número de neutrófilos para as zonas de inflamação, estando estes associados à libertação de radicais livres de oxigénio. Assim, quando mais prolongada for a estimulação dos linfócitos B associada ao processo inflamatório crónico, maior será o risco de se adquirirem novas mutações genéticas. Com a progressão da patologia, a taxa de novas mutações torna-se cada vez menor, o que indica por sua vez a diminuição da importância da estimulação antigénica no processo de carcinogénese. Esta mudança no perfil tumoral corresponde ao ponto em que as células tumorais já acumularam anomalias genéticas (induzidas pelas espécies reativas de oxigénio (ROS)) suficientes para proliferarem independentemente da presença da infecção por Hp, ponto este a partir do qual a terapêutica de erradicação desta bactéria se torna menos eficaz na supressão do clone maligno.⁵⁶

Recentemente, foi reportada a presença de elevados níveis de um ligando indutor de proliferação (APRIL) em biópsias gástricas de indivíduos com linfoma MALT dependente da infecção por Hp. Este ligando corresponde a uma citocina da família do TNF- α que é produzida

exclusivamente por macrófagos infiltrativos da massa tumoral, que proliferam em resposta direta ao reconhecimento de antígenos de Hp ou após estimulação por células T específicas para antígenos do mesmo. Acredita-se que o APRIL possa ter um papel fundamental no desenvolvimento, maturação e sobrevivência das células B, e assim contribua para a formação desta neoplasia.^{61,62} Outro possível mecanismo associado à carcinogênese do linfoma MALT, é o papel que certas quimiocinas e os seus recetores podem ter. Estudos prévios detetaram uma elevada expressão da quimiocina BCA-1 e do seu recetor CXCR5 em folículos linfoides desencadeadas por Hp. Durante esta infeção, o complexo quimiocina/recetor regula a infiltração de células B na mucosa gástrica, e promove em simultâneo a produção de citocinas pró-inflamatórias como o IL-8.^{57,63} É ainda de extrema importância referir o papel que os linfócitos T reguladores (Tregs) têm nesta patologia. Perante o perfil inflamatório crónico induzido por uma infeção, estas células parecem estar envolvidas na persistência do microrganismo responsável pela mesma. Por um lado, os Tregs são extremamente importantes para prevenir o excesso de resposta do nosso sistema imune sobre a mucosa gástrica, no entanto e por outro lado, estas também irão induzir um ambiente perfeito para a colonização prolongada por certas bactérias, como é o caso de Hp. É pressuposto que diversos sinais químicos derivados das células tumorais possam induzir a transformação dos linfócitos T CD4+ em Tregs, normalmente positivas para CD25 e para FOXP3, um gene importante na regulação desta linhagem celular e marcadores específicos da mesma. Para além do seu papel fundamental em permitir uma apresentação antigénica crónica, estas células estão também envolvidas na supressão das funções dos linfócitos T efetores e na inibição da produção de INF- λ .⁶⁴

Após esta primeira fase de carcinogênese, dependente então da infeção por Hp e concomitantemente da necessidade constante de uma apresentação antigénica, surge uma fase menos dependente desta, associada ao ganho de diversas anomalias genéticas. O linfoma MALT gástrico, para além da trissomia dos cromossomas 3, 7, 12 e 18, encontra-se fortemente associado a 4 grandes translocações cromossómicas, a t(11;18) (q21;q21), t(1;14) (p22;q32), t(14;18) (q32;q21) e a t(3;14) (p13;q32).^{56,61} Estas translocações geram várias proteínas de fusão com capacidade de ativarem cronicamente a via do NF-kB, via extremamente importante na normal funcionalidade linfocítica. A desregulação desta via está associada à indução indevida de diversos genes responsáveis pela resposta imune, proliferação celular, vias de sobrevivência celular e apoptose, sendo bastante obvio o papel que terá nos processos de tumorigénese.^{53,58} A translocação t(11;18) (q21;q21), que corresponde à anomalia cromossómica estrutural mais comum nos linfomas MALT gástricos, não é encontrada em qualquer outro tipo de linfoma, e quando presente, correlaciona-se com a ausência de qualquer outro tipo de anomalia genética. Dela resulta a formação do gene

quimérico API2/MALT1, resultando na expressão de uma proteína de fusão que confere a capacidade ao MALT1 para ativar a via do NF-kB, mas de forma regulada pelo promotor API2, que por sua vez é estimulado pelo NF-kB. Assim, há a formação de um ciclo de “feedback” positivo, que leva à ativação descontrolada e constitutiva do NF-kB. Esta translocação é um indutor importante do processo tumoral neste linfoma, imortalizando as células B e libertando a sua proliferação da estimulação antigénio-dependente do BCR. Devido a este ganho de independência, diversos estudos confirmaram que os linfomas MALT gástricos positivos para esta translocação mostravam uma maior resistência à terapêutica de primeira linha na erradicação de Hp.^{55,56,58}

Apesar de esta neoplasia estar maioritariamente associada a uma resposta e proliferação excessiva de células do nosso sistema imunitário, dependentes então de uma exposição crónica e repetitiva a antígenos de Hp, esta bactéria não está restrita apenas a este papel secundário. Os seus fatores de virulência irão desempenhar funções muito importantes e essenciais para o processo de carcinogénese. O CagA, o principal fator de virulência e indubitavelmente o mais estudado, volta a estar fortemente associado à formação do linfoma MALT gástrico, de maneira até semelhante ao papel que tinha na incidência do adenocarcinoma gástrico.⁶⁵ Após ser inserido no citoplasma das células B, através do sistema de secreção tipo IV, o CagA desregula diversas vias de sinalização intracelulares, tanto de forma dependente como independente da fosforilação de tirosina. (Fig. 4) Na via dependente, o CagA é fosforilado ao nível dos seus pontos EPIYA, de forma completamente idêntica à já descrita no adenocarcinoma gástrico. Uma vez no citoplasma, os terminais fosforilados ligam-se à proteína SHP-2, ativando-a. Esta por sua vez induz uma estimulação da proliferação linfocítica e inibição da apoptose, através da desregulação de diversas vias de sinalização intracelulares, incluindo a ativação do ERK 1, do ERK 2 e da MAPK, e ainda um aumento da expressão de moléculas anti-apoptóticas como o Bcl-2 e o Bcl-XL. Na via independente, o CagA atua inibindo a acumulação da proteína p53, um importante indutor apoptótico e supressor tumoral, permitindo assim a proliferação desregulada dos linfócitos B e a acumulação de novas mutações genéticas. Para além da repercussão ao nível do p53, a via de sinalização JAK/STAT também é intensamente prejudicada pelo papel do CagA, permitindo que esta bactéria escape ao controlo imunológico através de diversas alterações do ciclo celular.^{57,65,66} Apesar de diversos estudos relatarem o envolvimento desta proteína no

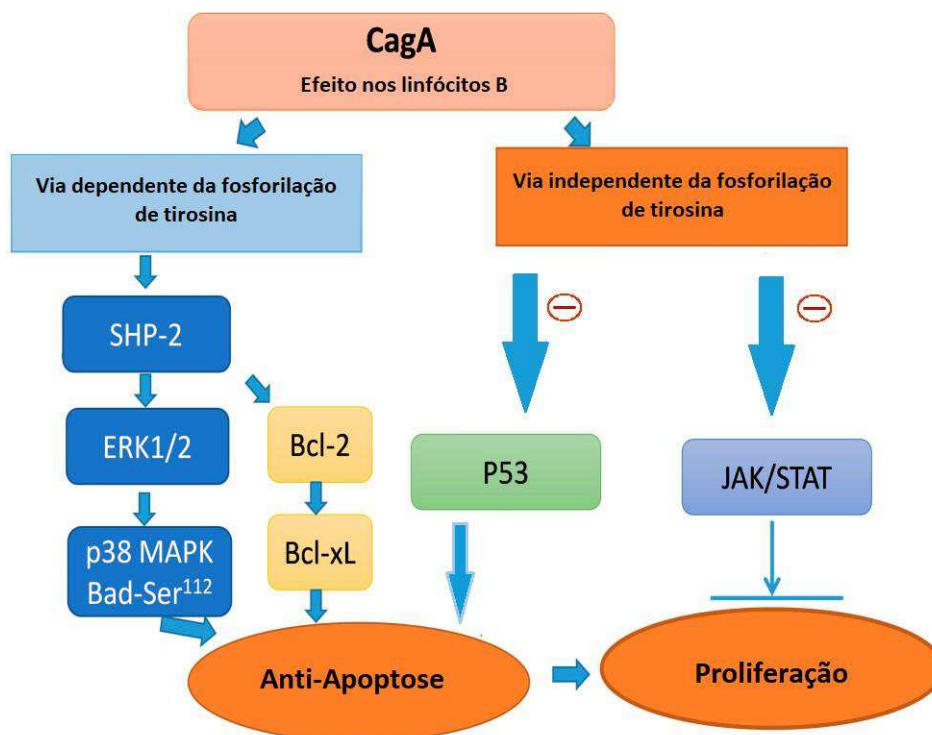


Figura 4 – Papel do CagA sobre os linfócitos B no processo de tumorigênese do linfoma MALT gástrico. Tal como no adenocarcinoma gástrico, o CagA induz desregulação das vias de sinalização intracelulares por mecanismos quer dependentes quer independentes da fosforilação de tirosina. Na via dependente, os seus terminais fosforilados ligam-se a proteína SHP-2, induzindo um aumento da expressão de moléculas anti-apoptóticas (Bcl-2 e Bcl-xL) secundária à ativação da cascata ERK1/2 e da MAPK. Na via independente, o CagA atua inibindo tanto o papel pró-apoptótico da proteína p53 como prejudicando a via de sinalização JAK/STAT, conduzindo a uma proliferação celular descontrolada. Adaptado de Kuo SH, Wu MS, Yeh KH, Lin CW, Hsu PN, Chen LT, et al. (57)

desenvolvimento do linfoma MALT gástrico, artigos recentes mostram que apenas 50% destas neoplasias mostram serologias positivas para o CagA, estando a sua presença muito mais associada ao LDGCB gástrico, atingindo valores perto de 75%. O facto de cerca de metade dos linfomas MALT gástricos não estarem associados a este fator de virulência sugere a existência de outros mecanismos no processo de carcinogénese.⁶⁶ Recentemente foi reportado que, entre os indivíduos cronicamente afetados por Hp, aqueles que desenvolvem linfoma MALT gástrico são preferencialmente seropositivos para o fator de virulência cagY. O cagY parece atuar como um interruptor molecular, modificando a resposta pró-inflamatória do hospedeiro, através da modulação da função do sistema de secreção do tipo IV, calibrando a entrada do CagA nas células B.⁶⁷ De forma interessante, existe uma correlação positiva entre a translocação t(11;18) (q21;q21) e a infeção por estirpes CagA positivas de Hp, mostrando o papel mutagénico desencadeado por este fator de virulência.^{55,62} Quanto ao VacA, e aqui contrariamente ao que ocorre no adenocarcinoma gástrico, é o alelo m2 deste fator de

virulência que mais se associa ao desenvolvimento do linfoma MALT gástrico. De facto, este alelo está associado à estirpe menos biologicamente ativa de Hp, tendo o menor perfil pró-apoptótico e vacuolizante. Esta forma de infeção por Hp parece estar associada a um menor reconhecimento pelo sistema imune, que vai permitir uma colonização mais prolongada no tempo. Outros fatores de virulência do grupo genético do alelo *Induced by contact with epithelium A* (IceA1), SabA e *Helicobacter pylori outer membrane protein Z* (HopZ) também foram identificados numa proporção cerca de 10 vezes superior em biópsias de linfoma MALT gástrico comparativamente a biópsias contendo apenas gastrite.⁶⁶

6.5 Manifestações extra-gástricas

Hp é considerada como o principal agente etiológico para um conjunto de patologias do trato gastrointestinal, envolvendo desde doenças benignas como a gastrite crónica e a doença ulcerosa péptica, até patologias malignas e potencialmente fatais, como o adenocarcinoma e o linfoma MALT gástrico. Nos últimos anos, um diverso conjunto de estudos veio relatar o possível envolvimento desta bactéria na incidência de patologia fora do ambiente gástrico. Atualmente, o papel de Hp encontra-se bem documentado na anemia ferropénica e na trombocitopenia imune, havendo também evidências crescentes do seu envolvimento na diabetes mellitus, insulinoresistência e na síndrome metabólica.⁹ Para além destes, existe um grande número de distúrbios potencialmente relacionados com a infeção por Hp, sendo que nesta revisão iremos principalmente destacar o seu papel nos desequilíbrios nutricionais e do metabolismo e na patologia hematológica, fazendo ainda uma curta referência à rosácea.

6.5.1 Patologia hematológica

6.5.1.1 Anemia ferropénica

A deficiência de ferro corresponde ao distúrbio orgânico mais comum na prática clínica, bem como ao défice nutricional e à causa de anemia mais frequente.⁶⁸ No geral existem 3 principais fatores patogénicos que contribuem para o desenvolvimento de anemia ferropénica, sendo estes o processo inflamatório crónico, a malabsorção e a hemorragia crónica. No entanto outras entidades causais, como uma dieta pobre ou demasiado seletiva e o aumento fisiológico das necessidades de ferro, não devam ser negligenciadas em pacientes referenciados por suspeita desta patologia. A deficiência de ferro, mesmo na

ausência de anemia, determina um grande impacto na nossa normal funcionalidade física e cognitiva, com redução significativa da qualidade de vida, mostrando-se essencial a sua monitorização regular e o conhecimento das consequências clínicas a que este distúrbio está associado.⁶⁹

A infecção ativa por Hp encontra-se relacionada com o défice de ferro e com a anemia resultante da mesma. Vários mecanismos fisiopatológicos estão na base desta associação, incluindo: as perdas de ferro associadas ao processo hemorrágico crónico secundário à gastrite crónica, DUP ou ao adenocarcinoma gástrico; a diminuição da absorção intestinal de ferro secundária à acloridria induzida pela gastrite atrófica; a redução dos níveis de ácido ascórbico gástrico; o sequestro de ferro pela bactéria, potenciando o seu potencial colonizador através da estimulação da síntese proteica; a estimulação de diversas citocinas pró-inflamatórias e da hepcidina, regulador importante da homeostase do ferro.^{68,69} Todos estes fatores culminam com um risco cerca de 2,6 vezes superior de indivíduos cronicamente infetados por Hp desenvolverem anemia ferropénica quando comparados aos não infetados.⁷⁰

Cerca de 80% de todo o ferro adquirido através da dieta encontra-se na sua forma férrica, sendo o processo de redução para a forma ferrosa essencial para a sua absorção intestinal. O ácido clorídrico e o ácido ascórbico são contribuintes importantes para que ocorra esta reação, demonstrando assim o possível papel que o défice destas substâncias possa ter na indução de anemia ferropénica.^{70,71} Tanto este mecanismo como o contributo da hemorragia digestiva crónica parecem aspetos centrais na indução da sideropenia associada a Hp no adulto, no entanto não justificam a associação observada em crianças (onde a atrofia e a hemorragia gástrica são raras).⁷¹ Várias outras hipóteses foram apresentadas para melhor compreender a relação entre a gastrite induzida por Hp e o défice de ferro, sendo uma delas o possível sequestro de ferro pela própria bactéria. Muitos microrganismos usam este mineral como um fator de crescimento, sendo Hp um deles.⁷² Apesar de não ter nenhum sideróforo ou o seu recetor específico identificado, esta bactéria expressa certas proteínas relacionadas com o metabolismo do ferro, incluindo a proteína *Ferric uptake regulator* (Fur), cujos polimorfismos parecem sugerir a indução de anemia ferropénica.⁷¹ Para além do papel desta proteína, o sequestro de ferro dependente da lactoferrina humana parece também estar envolvido. Hp utiliza um mecanismo mediado por recetor de forma a retirar o ferro captado pela lactoferrina secretada pela mucosa gástrica. Este mecanismo tem sido cada vez mais aceite como possível fator fisiopatológico por trás desta entidade clínica, uma vez que diversos ensaios demonstram a presença de uma quantidade de lactoferrina consideravelmente superior em indivíduos infetados comparativamente aos não infetados.⁷² Simultaneamente, Hp parece interferir com os mecanismos reguladores da homeostasia do

ferro através da estimulação da produção de hepcidina, secundária ao processo inflamatório crónico, ou através da produção de inibidores de matriptases, interferindo assim com a normal resposta que a mucosa intestinal tem à presença de sideropenia.⁷³

Um estudo promissor mostrou uma relação interessante de diferentes fatores de virulência de Hp com a anemia ferropénica. Um destes fatores de virulência é o SabA, uma adesina de ligação ao ácido siálico, que medeia a adesão de Hp ao epitélio gástrico durante a colonização. Para além do SabA, também o VacA mostrou uma correlação com a indução de sideropenia, parecendo existir certos genótipos específicos deste fator de virulência com uma eficácia superior na obtenção de ferro através de mecanismos de sequestro em interação com as células gástricas do hospedeiro. É possível que estas duas proteínas, o SabA e o VacA, apresentem efeitos sinérgicos quando presentes na mesma estirpe de Hp, potenciando o risco de indução de anemia ferropénica.⁷¹

6.5.1.2 Trombocitopenia imune

A trombocitopenia imune (TPI), previamente designada por púrpura trombocitopénica idiopática, corresponde a uma patologia autoimune caracterizada pela presença laboratorial de trombocitopenia (valor total de plaquetas presentes no sangue periférico inferior a $100 \times 10^9/L$), que se associa a hemorragia mucocutânea.¹ Esta doença resulta da formação de autoanticorpos específicos para antígenos plaquetários e antígenos presentes nos megacariócitos, acelerando a destruição plaquetária pelo sistema reticuloendotelial e suprimindo a produção medular de plaquetas.⁷⁴ A TPI pode ser classificada como aguda, persistente ou crónica. A forma aguda tem uma duração de cerca de 3 meses, a forma persistente de 3 a 12 meses e a forma crónica de mais de 12 meses. Relativamente à etiologia, esta patologia também pode ser dividida em primária, ou seja sem causa aparente identificável, ou secundária, e assim associada a condições ambientais, distúrbios neoplásicos, infeções víricas e bacterianas, entrando neste último grupo a infeção pela Hp. Dada a ausência de manifestações clínicas específicas, a trombocitopenia imune primária é considerada um diagnóstico de exclusão.⁷⁵

Existe uma associação estabelecida entre a infeção por Hp e a TPI, sendo que diversos estudos demonstram a existência de uma recuperação parcial ou total das contagens plaquetárias após terapêutica de erradicação de Hp em mais de 50% dos indivíduos com TPI crónica e positivos para a infeção por esta bactéria.⁷⁶ Outro dado epidemiológico que suporta esta associação é o facto da prevalência da infeção por Hp ser superior nos indivíduos com TPI comparativamente aos indivíduos saudáveis da população geral.⁶⁸ Atualmente, não existe

nenhum mecanismo comprovado que explique a possível implicação que esta infecção tenha na patogênese da destruição plaquetária imunomediada. No entanto foram propostas diversas teorias na tentativa de explicar esta associação, incluindo o mimetismo molecular, a agregação plaquetária, as perturbações fagocitárias, o aumento da resposta das células dendríticas plasmocitoides e a resposta imune do hospedeiro aos fatores de virulência de Hp.⁷⁵

Uma das teorias mais aceites assenta na presença de mimetismo molecular entre proteínas de Hp, como o CagA e o VacA, e glicoproteínas da superfície plaquetária, como a GpIIb/IIIa ou a GpIb. Esta semelhança entre antígenos de superfície leva a que os anticorpos inicialmente produzidos contra os fatores de virulência bacterianos reajam contra antígenos da superfície plaquetária, induzindo a agregação e posteriormente destruição plaquetária.⁷⁶ Hp parece também capaz de induzir a ativação, agregação e destruição plaquetária diretamente, através da lipoproteína Lpp20 e do fator de Von Willebrand presentes na superfície desta bactéria. Estas proteínas vão interagir com as glicoproteínas na superfície das plaquetas, culminando numa agregação plaquetária irreversível. A ocorrência deste tipo de fenómeno na microvasculatura gástrica, para além de associado ao mecanismo fisiopatológico por trás da TPI, parece estar associado ao desenvolvimento de distúrbios sistémicos, tais como as patologias cardiovasculares.⁷⁶ A modulação da função fagocitária corresponde também a um mecanismo possível de destruição plaquetária, em que Hp induz uma expressão reduzida do recetor inibitório FcγRIIB nos monócitos circulantes, aumentando assim a sua capacidade fagocítica de plaquetas opsonizadas via recetor Fcγ. Estas células vão consequentemente apresentar os antígenos plaquetários fagocitados a linfócitos Th CD4+, com posterior ativação de linfócitos B produtores de anticorpos IgG anti-plaquetários. Por sua vez os anticorpos ligam-se às plaquetas e permitem a sua fagocitose pelas células do sistema retículo-endotelial, formando um ciclo patogénico. Uma vez que os anticorpos anti-plaquetas são eliminados após erradicação de Hp, este ciclo patogénico pode ser assim interrompido e bloqueado, justificando a elevada taxa de resposta das contagens plaquetárias à terapêutica de erradicação bacteriana.⁷⁴

Resumindo, os diversos estudos nesta área suportam a perspetiva da deteção e erradicação de Hp em indivíduos com TPI crónica como uma abordagem vantajosa em termos clínicos. Esta correlação já foi reconhecida pelas mais importantes associações hematológicas mundiais, e documentada nas *guidelines* da sociedade americana de hematologia desde 2010, que passaram a incluir o rastreio da infecção de Hp na avaliação inicial de indivíduos com suspeita de trombocitopenia imune primária. Apesar da forte

associação, mais estudos são recomendados de forma a revelarem alguns pontos cegos presentes nesta patologia, especialmente em termos da fisiopatologia subjacente.⁶⁸

6.5.2 Patologia metabólica

6.5.2.1 Regulação do apetite e obesidade

A regulação do peso corporal resulta da homeostasia entre o consumo e as reservas de energia corporal, contribuindo para estes a sensação de fome e saciedade originadas a nível encefálico. Apesar de terem uma origem central, a contínua interação com sinais periféricos, especialmente a partir do tubo digestivo e do tecido adiposo, são essenciais para estes impulsos serem gerados.⁷⁷ Estas interações fazem parte de um eixo nervoso SNC-SNP muito importante, tipicamente designado como o eixo cérebro-intestino, onde são integrados múltiplos sistemas, incluindo o sistema nervoso central, periférico e autonómico, bem como os sistemas endócrino, imunológico e obviamente o gastrointestinal.

O estômago parece contribuir para a regulação do apetite e digestão através de diversas vias de sinalização hormonais e neuronais. Desta forma, a infeção por Hp ao induzir um processo inflamatório crónico, interfere com a normal função e secreção gástricas, determinando uma alteração do eixo cérebro-intestino.⁷⁸ Esta bactéria parece interferir essencialmente na regulação de duas proteínas major que participam neste eixo, a grelina e a leptina, sendo o perfil típico de uma infeção por Hp associado à diminuição da grelina gástrica e ao aumento da leptina plasmática. A grelina corresponde a uma hormona produzida pelas células enterocromafins presentes no antro gástrico, funcionando como um ligando endógeno do recetor secretagogo da somatotrofina, e desta forma contribui intensamente para a secreção da hormona de crescimento. Outras propriedades desta proteína passam pelo controlo do apetite, modulação da homeostasia energética e facilitação da acumulação de gordura. A grelina tem um importante papel orexigénico, sendo que a sua concentração plasmática atinge o pico durante períodos de jejum, diminuindo progressivamente às refeições. Periféricamente a grelina estimula a secreção gástrica e tem um efeito procinético sobre o estômago e o intestino delgado. Por sua vez, a leptina corresponde ao mais importante antagonista da grelina, sendo maioritariamente produzida ao nível do tecido adiposo. Esta hormona tem um papel anorexigénico muito importante, inibindo tanto a secreção de grelina a nível gástrico como o estímulo alimentar dependente da mesma.^{77,79}

Ao comparar grupos populacionais infetados cronicamente por Hp com não infetados, ambos com níveis do índice de massa corporal (IMC) dentro do perfil de normalidade (20 a

25 kg/m²), verificou-se que as concentrações gástricas de mRNA da grelina, o número de células produtoras de grelina e a concentração plasmática de grelina estão significativamente reduzidas no primeiro grupo.⁸⁰ A proximidade existente entre o local primário de infecção de Hp e a mucosa produtora de grelina permite justificar a redução deste subtipo celular secundário ao desenvolvimento de gastrite crônica associada a Hp, e conseqüentemente à redução dos níveis gástricos de grelina. No entanto este efeito não é específico do processo inflamatório induzido por esta bactéria, podendo ocorrer secundariamente a qualquer processo que determine gastrite, como é o caso da gastrite autoimune. Pelo contrário, uma característica inerente a Hp é a variabilidade de respostas associadas às diferentes estirpes bacterianas. Pacientes portadores de estirpes tipo I (CagA e VacA positivos) parecem ter níveis de grelina circulantes inferiores comparativamente às estirpes menos virulentas do tipo II, podendo justificar algumas discrepâncias destes valores presentes entre certas populações e etnias.⁸¹ Diversos artigos revelaram uma possível associação entre o grau de atrofia gástrica e os níveis de plasmáticos de grelina, através da avaliação da concentração sanguínea de pepsinogénio I e II, bem como da razão pepsinogénio I/II (marcadores de atrofia gástrica). Coletivamente, os resultados revelaram que os níveis plasmáticos de grelina eram inversamente proporcionais ao grau de atrofia gástrica, podendo novamente esta associação justificar algumas diferenças geográficas de prevalência.

Após erradicação de Hp, é expectável que os níveis de grelina aumentem, associados à reversão do processo inflamatório induzido por esta bactéria. Num estudo no Reino Unido, verificou-se um aumento de cerca de 75% da concentração plasmática de grelina com a erradicação de Hp, propondo uma possível relação entre a erradicação desta bactéria e a obesidade. De facto, sendo a grelina uma hormona orexigénica, o seu aumento poderá desencadear um conseqüente aumento do apetite e ganho de peso, sendo este mais um possível fator contributivo para a doença multifatorial que é a obesidade. Para além disto, a própria redução da dispepsia associado à infecção pela Hp pode estar associada a um aumento do apetite e posteriormente do peso corporal.⁸⁰ No entanto, apesar de alguns resultados revelarem o aumento subjacente da grelina plasmática, não se verificou qualquer alterações dos valores desta hormona em indivíduos com aumento de peso após a terapêutica antibiótica. Possivelmente nestes indivíduos a grelina plasmática diminui de forma compensatória a um balanço energético positivo, anulando a prévia subida dos seus valores secundários à erradicação, todavia tal associação ainda não foi confirmada.⁸² Apesar da intensa investigação científica sobre o tema, até agora nenhuma associação entre a erradicação de Hp e a incidência de obesidade foi descoberta. Assim, o exato contributo que o aumento da grelina pós-terapêutica tenha no aumento do índice de massa corporal ainda não está elucidado.^{80,83}

Para além de todas as suas atividades fisiológicas gástricas e sistémicas, a grelina parece desempenhar um papel protetor importante durante condições patológicas. Em ensaios recentes em animais, a grelina parece atenuar as lesões gástricas induzidas por certos agentes, como o etanol e a indometacina, através do aumento da secreção de prostaglandinas protetoras pela mucosa gástrica. A grelina parece também reduzir a secreção de agentes pró-inflamatórios, como é o caso da IL-1 β , do TNF- α e da IL-6, e estimular a secreção de citocinas anti-inflamatórias, como o IL-10. Este importante papel anti-inflamatório pode ter implicações importantes durante a infeção por Hp, atenuando a sua capacidade patogénica e podendo mesmo corresponder a um fator protetor contra o desenvolvimento de lesões associadas.⁸³

6.5.2.2 Insulinorresistência, diabetes *mellitus* e síndrome metabólica

A síndrome metabólica, também designado por síndrome X, corresponde a um dos problemas de saúde mais prevalentes a nível global, sendo um preditor importante para o desenvolvimento de diabetes *mellitus* do tipo 2 (DMT2) e de doença cardiovascular (DCV).^{84,85} Dentro dos diversos fatores de risco, a insulinorresistência e a consequente hiperinsulinemia representam fatores patogénicos chave para o desenvolvimento da síndrome metabólica.⁸⁵ Diferentes estudos mostraram a existência de uma correlação entre a infeção por Hp e diversos distúrbios metabólicos, incluindo a insulinorresistência, a diabetes *mellitus* e a síndrome metabólica, no entanto o papel causal que esta bactéria tem sobre estas patologias ainda é muito controverso, e em alguns casos, parece mesmo ter um efeito patogénico marginal.¹

Após a colonização gástrica por Hp, esta infeção induz uma infiltração aguda de células polimorfonucleares, que é progressivamente substituída por um infiltrado mononuclear crónico e imunomediado. Este infiltrado mononuclear é caracterizado pela produção local e pela difusão sistémica de citocinas pró-inflamatórias, que através da corrente sanguínea conseguem afetar diversos órgãos e sistemas remotos. É através deste estado inflamatório de baixo grau que se originam os diversos mecanismos de mimetismo molecular e os distúrbios de absorção de múltiplos nutrientes e fármacos, possivelmente influenciando o desenvolvimento e a evolução de diversas patologias extra-gástricas associadas a Hp.⁸⁶

Atualmente existem dois grandes parâmetros que podem ser usados para avaliar quantitativamente o grau de insulinorresistência, sendo estes o IMC e o *Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance* (HOMA-IR). Diversos estudos de comparação entre a erradicação de Hp e o impacto que esta tinha no HOMA-IR foram realizados, no entanto os

seus resultados foram algo contraditórios.⁸⁵ Apesar da ligação entre a insulinoresistência e Hp ainda não ter sido clarificada, diversos mecanismos patogénicos têm sido sugeridos. Como foi referido anteriormente, o papel das citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , INF- γ , IL-1, IL-6, IL-8 e IL-12), das substâncias vasoativas (eicosanóides) e das substâncias de fase aguda (fibrinogénio e proteína C reativa) produzidas em resposta a esta infeção bacteriana parecem estar envolvidas na patogénese da insulinoresistência.^{79,85} Adicionalmente, a resposta gerada pelos fatores de virulência desta bactéria em associação com a inflamação crónica vão afetar a normal secreção de hormonas gastroduodenais reguladores da insulina, e assim predispor os indivíduos infetados a um aumento da resistência periférica à insulina.⁸⁷ Outros mecanismos parecem também estar associados, como por exemplo: a ativação aprimorada das plaquetas e a agregação plaquetas-leucócitos; as alterações nos processos apoptóticos; o stresse oxidativo e a acumulação de espécies reativas de oxigénios; a redução da concentração de vitamina B12 e de folato, e a consequente acumulação de homocisteína; o défice da grelina e a aumento da leptina, associadas a um desequilíbrio da homeostasia energética e do metabolismo lipídico, culminando na redução da sensibilidade à insulina e no aumento da sua concentração em jejum.^{79,85,87} Recentemente, em estudos animais e humanos, identificou-se a indução de insulinoresistência hepática em ratos/humanos infetados por Hp, mediada pela via de sinalização intracelular do c-Jun/miR-203/SOCS3.^{1,88} A fetuina-A, uma proteína de fase aguda, parece também estar envolvida na regulação da sinalização insulínica. A sua desregulação implica uma inibição excessiva desta sinalização ao nível do fígado e do musculo esquelético, tendo níveis basais diminuídos de fetuina-A sido descritos em pacientes positivos para Hp.⁷⁹

Relativamente à diabetes *mellitus*, novos dados emergentes revelam a existência de uma forte relação entre a infeção por Hp e a incidência de DMT2. Os mecanismos por trás da patogénese desta doença são muito complexos, envolvendo numa fase precoce do seu desenvolvimento a aquisição de insulinoresistência, por si mesma já relacionada com esta infeção. Também o processo inflamatório crónico, o défice de insulina por disfunção β -pancreática, a glucotoxicidade e a lipotoxicidade apresentam-se como importantes fatores característicos da DMT2, e que surgem frequentemente associados ao aumento da resistência periférica à insulina.⁸⁹ Contudo, e tal como a maioria das afeções extra-gástricas associadas a Hp, os estudos epidemiológicos que relacionam estas duas variáveis mostraram-se controversos, e por vezes até contraditórios. Numa meta-análise recente foram comparados os níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) entre doentes diabéticos positivos para Hp e doentes diabéticos não infetados. Os resultados mostraram uma associação positiva entre esta infeção e a presença de níveis elevados de HbA1c, tanto em indivíduos com DMT2 como, surpreendentemente, nos diabéticos do tipo 1 (DMT1).⁹⁰ De facto, a relação

entre Hp e a DMT1 é bastante fraca. Todavia, sabe-se que certas infecções, que ocorrem em indivíduos geneticamente suscetíveis, podem corresponder a “triggers” patogênicos de diversas patologias autoimunes, das quais faz parte a DMT1. A maioria destas corresponde a infecções virais, sendo o papel das infecções bacterianas, como a infecção por Hp, alvo de intenso debate científico.⁹¹

A insulinoresistência e a anormal produção de insulina correspondem a processos centrais no desenvolvimento de DMT2. Por um lado, a infecção gástrica por Hp e o processo inflamatório crônico de baixo grau associado afetam a normal ação da insulina e promovem a lesão das células β -pancreáticas responsáveis pela sua produção. Concomitantemente, a gastrite crônica promove uma alteração da normal produção hormonal, incluindo uma anormal produção de leptina, grelina, somatostatina e gastrina, e conseqüentemente afetam a sensibilidade da insulina e a homeostasia do metabolismo da glicose.^{89,92} Outro contribuinte associado ao processo fisiopatológico complexo da DMT2 em indivíduos positivos para Hp são os seus fatores de virulência. Esta associação derivou de um estudo onde se avaliou a normal evolução de doentes diabéticos. Os resultados mostraram que o desenvolvimento de complicações associadas a esta patologia, como a microalbuminúria, a neuropatia e a doença cardiovascular, eram mais comuns em indivíduos infetados pela estirpe CagA positiva de Hp quando comparados com estirpes CagA negativas e com indivíduos não infetados.^{1,84}

A relação entre a síndrome metabólica e Hp é determinada essencialmente pela possível relação que esta bactéria tem com a insulinoresistência e com a hiperglicemia, especialmente no contexto de DMT2, uma vez que ambas estas alterações podem fazer parte da apresentação desta síndrome.⁹³ Para além da diminuição da tolerância à glicose em jejum e da insulinoresistência, também a hipertensão arterial, a obesidade e a dislipidemia fazem parte dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica. Excluindo a improvável relação negativa entre Hp e a obesidade, esta bactéria parece estar relacionada com a alteração do perfil lipídico sérico. Alguns estudos procuraram estabelecer esta relação, sendo que os resultados, apesar de equívocos, mostraram que a infecção pela Hp determinava um aumento do colesterol total, à custa do aumento do LDL, e a diminuição do HDL, apoA e apoB.^{86,93,94} Este desvio do perfil lípido para uma direção aterogénica assenta sobretudo na ação de citocinas pró-inflamatórias, especialmente o IL-1, IL-6 e o TNF- α , sobreexpressas na gastrite induzida por Hp. Este ambiente inflamatório é então capaz de alterar o metabolismo lipídico de diversas maneiras, incluindo a ativação de lípases do tecido adiposo, a síntese hepática de ácidos gordos e a indução de lipólise.^{84,94} Apesar das diversas associações, a síndrome metabólica corresponde a uma condição multifatorial onde Hp parece ter apenas um papel marginal. Enquanto a prevalência da infecção nos países desenvolvidos tem vindo a diminuir

regularmente, a incidência da síndrome metabólica está constantemente a aumentar, afastando possíveis relações entre estas duas patologias.⁹⁴

6.5.3 Patologia dermatológica

6.5.3.1 Rosácea

A rosácea corresponde a uma doença inflamatória crónica e recorrente da pele, manifestando-se essencialmente com sensibilidade cutânea aumentada, rubor e eritema, telangiectasias, pápulas e pústulas de predomínio centrofacial.⁹⁵ Afeta predominantemente indivíduos de etnia caucasiana, sendo especialmente prevalente na Europa do norte e ocidental. Surge mais frequentemente entre os 30 e os 60 anos, afetando o sexo feminino cerca de três vezes mais que o masculino.⁹⁶ Para além dos fatores genéticos, encontram-se bem caracterizados como fatores de risco importantes para o desenvolvimento desta patologia o consumo alcoólico abundante e a exposição excessiva à radiação ultravioleta (UV). Apesar da fisiopatologia na base da rosácea ainda não estar bem definida, certos mecanismos parecem estar implicados, como a produção exacerbada de ROS associada a uma resposta imune inata errática.⁹⁷

A rosácea é a doença dermatológica mais frequentemente associada à infeção por *Hp*, sendo a prevalência reportada desta infeção cerca de 48.9% em pacientes com rosácea comparativamente aos 26.7% nos controlos.^{1,98} Existem evidências crescentes de que a desregulação da homeostasia gastrointestinal representa um efeito profundo em patologias fora do trato GI, incluindo as da pele, formando o designado eixo intestino-pele.⁹⁸ O papel de *Hp* na disrupção deste eixo e na patogénese da rosácea é incerto e difícil de estabelecer. Vários fatores foram teorizados, sendo que estes assentam sobretudo na capacidade que esta bactéria tem de induzir uma resposta inflamatória crónica. A produção de diversas citocinas pró-inflamatórias parecem mediar uma libertação sistémica de histamina, prostaglandinas e leucotrienos, culminando com uma produção aumentada de ROS, que como já vimos, parece estar na base da fisiopatologia da rosácea.^{96,97} Diversos estudos revelam também uma associação positiva entre a erradicação de *Hp* com uma regressão parcial ou total das lesões cutâneas da rosácea.^{95,96} No entanto, como muitos dos esquemas de tratamento desta patologia implicam a utilização de antibióticos (como as tetraciclina, o metronidazol e os macrólidos) e visto que os mesmos também são utilizados nos esquemas de erradicação de *Hp*, esta relação foi vista como apresentando pouca relevância científica.^{96,98}

7. Conclusão

A infecção por Hp corresponde a uma condição extremamente prevalente, apresentando um espectro de apresentações clínicas muito variável e que condicionam uma morbimortalidade significativa. Esta realidade é sobretudo visível no nosso país, onde os níveis de incidência e prevalência desta infecção atingem valores dos mais elevados no mundo ocidental, reforçando o seu grande impacto tanto em termos sociais como em termos económicos, e traduzindo-se em elevados custos financeiros nos cuidados de saúde anuais.

A fisiopatologia subjacente a esta infecção corresponde a uma das entidades mais abordadas e estudadas nas últimas décadas, permitindo um elevado nível de conhecimento dos mecanismos inerentes às principais patologias gástricas secundárias a Hp, as quais foram abordados neste trabalho. É especialmente a nível oncológico onde os melhores resultados desta intensa investigação se revelaram. No entanto, não obstante aos esforços da comunidade científica, o processo fisiopatológico por trás da inflamação crónica e das alterações que esta bactéria induz na mucosa gástrica ainda não são totalmente conhecidos. Torna-se assim fulcral uma continuidade no investimento no estudo de Hp, fomentado não só pelo surgimento de elevadas taxas de resistência à terapêutica antimicrobiana convencional, mas também na expectativa de se poder vir a implementar uma possível estratégia profilática ou novas formas de abordagem às condições de pior prognóstico, como é o caso do adenocarcinoma gástrico.

De forma semelhante pode-se referir o reduzido conhecimento sobre os mecanismos fisiopatológicos do envolvimento extra-gástrico de Hp. Apesar de serem atribuíveis diversas patologias diferentes a esta infecção bacteriana, a demonstração da causalidade por trás delas não se verificou em quase nenhuma. Adicionalmente, a difícil compreensão do processo inflamatório subjacente juntamente com a presença de diversos fatores confundidores e multifatoriais na incidência destas patologias, torna o estabelecimento de uma correlação causa-efeito praticamente impossível. Apesar de diversos avanços já terem sido realizados em determinados distúrbios, como na anemia ferropénica e na trombocitopenia imune, é necessário um investimento futuro na compreensão da base fisiopatológica das diversas outras condições extra-gástricas secundárias a Hp, de maneira a potenciarmos novas formas de diagnóstico precoce e tratamento, e assim reduzir o impacto destas doenças na nossa sociedade.

8. Agradecimentos

Ao meu orientador, Professor Doutor Rui Vasco Quintais Gradiz, pela orientação, disponibilidade, paciência, dedicação e auxílio no âmbito geral do Trabalho Final de Mestrado Integrado em Medicina, desde a escolha do tema até à revisão deste texto.

À minha coorientadora, Professora Doutora Anabela Mota Pinto, pela atenção e disponibilidade durante toda a realização deste projeto, contribuindo de forma a garantir uma fácil articulação entre entidades e a rápida resolução de problemas.

À minha família e amigos, um agradecimento especial por todo o apoio fornecido ao longo do meu percurso académico, especialmente aos meus pais, pela confiança, independência e carinho que sempre demonstraram e fomentaram.

9. Referências bibliográficas:

1. Gravina AG, Zagari RM, de Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. Helicobacter pylori and extragastric diseases: A review. *World J Gastroenterol*. 2018 Aug 7;24(29):3204–21.
2. de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, et al. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019 Oct 7;25(37):5578–89.
3. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug 1;153(2):420–9.
4. Leja M, Grinberga-Derica I, Bilgilier C, Steininger C. Review: Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter*. 2019 Sep 1;24(S1).
5. Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of Helicobacter pylori Infection. *Helicobacter*. 2014;19(S1):1–5.
6. Kao CY, Sheu BS, Wu JJ. Helicobacter pylori infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. *Biomed J*. 2016;39(1):14–23.
7. Sharndama HC, Mba IE. Helicobacter pylori: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2022 Mar 1;53(1):33–50.
8. Cho J, Prashar A, Jones NL, Moss SF. Helicobacter pylori Infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 2021 Jun 1;50(2):261–82.
9. Tsay FW, Hsu PI. H. pylori infection and extra-gastrointestinal diseases. *J Biomed Sci*. 2018 Aug 29;25(1).
10. Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. Helicobacter pylori associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5461–73.
11. Rugge M, Pennelli G, Pilozi E, Fassan M, Ingravalle G, Russo VM, et al. Gastritis: The histology report. *Digestive and Liver Disease*. 2011 Mar;43(SUPPL. 4).
12. Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticicevi C. Helicobacter pylori infection: old and new. *J Med Life*. 2017;10(2):112–7.
13. Smolka AJ, Schubert ML. Helicobacter pylori-induced changes in gastric acid secretion and upper gastrointestinal disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2017 Jan 1;400:227–52.
14. El-Zimaity H. Gastritis and gastric atrophy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008 Nov;24(6):682–6.
15. Sipponen P, Maaros HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jun 1;50(6):657–67.
16. Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Helicobacter pylori-induced gastric inflammation and gastric cancer. *Cancer Lett*. 2014 Apr 10;345(2):196–202.
17. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012 Jan;13(1):2–9.

18. Ding L, Sontz EA, Saqui-Salces M, Merchant JL. Interleukin-1 β Suppresses Gastrin via Primary Cilia and Induces Antral Hyperplasia. *CMGH*. 2021 Jan 1;11(5):1251–66.
19. Saha A, Hammond CE, Beeson C, Peek RM, Smolka AJ. Helicobacter pylori represses proton pump expression and inhibits acid secretion in human gastric mucosa. *Gut*. 2010 Jul;59(7):874–81.
20. Azer SA, Akhondi H. Gastritis. *StatPearls*; 2022.
21. Dhar P, Ng GZ, Sutton P. How host regulation of Helicobacter pylori-induced gastritis protects against peptic ulcer disease and gastric cancer. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2016;311.
22. Lahner E, Conti L, Annibale B, Corleto VD. Current Perspectives in Atrophic Gastritis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2020 Aug 1;22(8).
23. Miftahussurur M, Yamaoka Y. Helicobacter pylori virulence genes and host genetic polymorphisms as risk factors for peptic ulcer disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Nov 2;9(12):1535–47.
24. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5191–204.
25. Lanas A, Chan FKL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2017 Aug 5;390(10094):613–24.
26. Kempenich JW, Sirinek KR. Acid Peptic Disease. *Surgical Clinics of North America*. 2018 Oct 1;98(5):933–44.
27. Ruggiero P. Helicobacter Pylori and Inflammation. *Curr Pharm Des*. 2010;16:4225–36.
28. Malfertheiner P, Chan FKL, Mccoll KEL. Peptic ulcer disease. *The Lancet*. 2009;374(9699):1449–61.
29. Malfertheiner P. The intriguing relationship of helicobacter pylori infection and acid secretion in peptic ulcer disease and gastric cancer. *Digestive Diseases*. 2011 Nov;29(5):459–64.
30. Hussein NR. The association of DupA and Helicobacter pylori-related gastroduodenal diseases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2010 Jul;29(7):817–21.
31. Chen MY, He CY, Meng X, Yuan Y. Association of Helicobacter pylori BabA2 with peptic ulcer disease and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(26):4242–51.
32. Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric cancer: Epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 1;21(11).
33. Yakirevich E, Resnick MB. Pathology of Gastric Cancer and Its Precursor Lesions. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):261–84.
34. Wroblewski LE, Peek RM. Helicobacter pylori, cancer, and the gastric microbiota. *Adv Exp Med Biol*. 2016 Aug 30;908:393–408.
35. Mentis AFA, Boziki M, Grigoriadis N, Papavassiliou AG. Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2019 Jul 15;76(13):2477–86.

36. Laird-Fick HS, Saini S, Hillard JR. Gastric adenocarcinoma: The role of helicobacter pylori in pathogenesis and prevention efforts. *Postgrad Med J*. 2016 Aug 1;92(1090):471–7.
37. Burkitt MD, Duckworth CA, Williams JM, Pritchard DM. Helicobacter pylori-induced gastric pathology: Insights from in vivo and ex vivo models. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2017 Feb 1;10(2):89–104.
38. Kinoshita H, Hayakawa Y, Koike K. Metaplasia in the stomach—precursor of gastric Cancer? *Int J Mol Sci*. 2017 Sep 27;18(10).
39. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J Gastrointest Oncol*. 2019 Sep 1;11(9):665–78.
40. Shimizu T, Marusawa H, Watanabe N, Chiba T. Molecular Pathogenesis of Helicobacter pylori-Related Gastric Cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015 Sep 1;44(3):625–38.
41. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, gastric polyps and gastric cancer. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 2;22(12).
42. Correa P. Gastric Cancer. Overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013 Jun;42(2):211–7.
43. Bornschein J, Malfertheiner P. Helicobacter pylori and gastric cancer. *Digestive Diseases*. 2014;32(3):249–64.
44. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: A paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe*. 2014 Mar 12;15(3):306–16.
45. Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2021;
46. McClain MS, Beckett AC, Cover TL. Helicobacter pylori vacuolating toxin and gastric cancer. *Toxins (Basel)*. 2017 Oct 12;9(10).
47. Backert S, Clyne M, Tegtmeyer N. Molecular mechanisms of gastric epithelial cell adhesion and injection of CagA by Helicobacter pylori. *Cell Communication and Signaling* [Internet]. 2011;
48. Herrera V, Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(11):971–6.
49. Amieva M, Peek RM. Pathobiology of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*. 2016 Jan 1;150(1):64–78.
50. Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Kay Washington M, Peek RM, et al. High dietary salt intake exacerbates Helicobacter pylori-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun*. 2013 Jun;81(6):2258–67.
51. Engstrand L, Graham DY. Microbiome and Gastric Cancer. *Dig Dis Sci*. 2020 Mar 1;65(3):865–73.
52. Park JB, Koo JS. Helicobacter pylori infection in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(11):2751–9.
53. Diamantidis MD, Papaioannou M, Hatjiharissi E. Primary gastric non-Hodgkin lymphomas: Recent advances regarding disease pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol*. 2021 Sep 21;27(35):5932–45.

54. Hatakeyama M. Malignant *Helicobacter pylori*-Associated Diseases: Gastric Cancer and MALT Lymphoma. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1149:135–49.
55. Raderer M, Kiesewetter B, Ferreri AJM. Clinicopathologic characteristics and treatment of marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma). *CA Cancer J Clin.* 2016 Mar;66(2):152–71.
56. Sagaert X, van Cutsem E, de Hertogh G, Geboes K, Tousseyn T. Gastric MALT lymphoma: A model of chronic inflammation-induced tumor development. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010 Jun;7(6):336–46.
57. Kuo SH, Wu MS, Yeh KH, Lin CW, Hsu PN, Chen LT, et al. Novel insights of lymphomagenesis of *Helicobacter pylori*-dependent gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancers (Basel).* 2019 Apr 1;11(4).
58. Pereira MI, Medeiros JA. Role of *Helicobacter pylori* in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas. *World J Gastroenterol.* 2014;20(3):684–98.
59. D’Elios MM, Bergman MP. Cytotoxic T cells in *H. pylori*-related gastric autoimmunity and gastric lymphoma. *J Biomed Biotechnol.* 2010;2010:104918.
60. Kuo SH, Cheng AL. *Helicobacter pylori* and mucosa-associated lymphoid tissue: what’s new. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:109–17.
61. Nakamura S, Matsumoto T. *Helicobacter pylori* and gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Recent progress in pathogenesis and management. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8181–7.
62. Violeta Filip P, Cuciureanu D, Sorina Diaconu L, Maria Vladareanu A, Silvia Pop C. MALT lymphoma: epidemiology, clinical diagnosis and treatment. *J Med Life.* 2018 Jul 1;11(3):187–93.
63. Witkowska M, Smolewski P. *Helicobacter pylori* infection, chronic inflammation, and genomic transformations in gastric MALT lymphoma. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:523170.
64. Laur AM, Floch P, Chambonnier L, Benejat L, Korolik V, Giese A, et al. Regulatory T cells may participate in *Helicobacter pylori* persistence in gastric MALT lymphoma: lessons from an animal model. *Oncotarget [Internet].* 2016;7(3):3394–402.
65. Wang HP, Zhu YL, Shao W. Role of *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated gene A in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8219–26.
66. Floch P, Mégraud F, Lehours P. *Helicobacter pylori* strains and gastric MALT lymphoma. *Toxins (Basel).* 2017 Apr 8;9(4).
67. Bella C della, Soluri MF, Puccio S, Benagiano M, Grassi A, Bitetti J, et al. The *Helicobacter pylori* cagY protein drives gastric TH1 and TH17 inflammation and B cell proliferation in gastric MALT lymphoma. *Int J Mol Sci.* 2021 Sep 1;22(17).
68. Papagiannakis P, Michalopoulos C, Papalexi F, Dalampoura D, Diamantidis MD. The role of *Helicobacter pylori* infection in hematological disorders. *Eur J Intern Med.* 2013 Dec;24(8):685–90.

69. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol*. 2016 Sep 21;22(35):7908–25.
70. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter*. 2017 Feb 1;22(1).
71. Kato S, Osaki T, Kamiya S, Zhang XS, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* SabA gene is associated with iron deficiency anemia in childhood and adolescence. *PLoS One*. 2017 Aug 1;12(8).
72. Rahat A, Kamani L. Frequency of iron deficiency anemia (IDA) among patients with *Helicobacter pylori* infection. *Pak J Med Sci*. 2021;37(3):776–81.
73. Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and Management of Iron Deficiency Anemia: Emerging Role of Celiac Disease, *Helicobacter pylori*, and Autoimmune Gastritis. *Semin Hematol*. 2009 Oct;46(4):339–50.
74. Kuwana M. *Helicobacter pylori* -associated immune thrombocytopenia: Clinical features and pathogenic mechanisms. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):714–23.
75. Ihtesham A, Maqbool S, Nadeem M, Janjua MBA, Sundus O, Naqqash AB, et al. *Helicobacter pylori* induced immune thrombocytopenic purpura and perspective role of *Helicobacter pylori* eradication therapy for treating immune thrombocytopenic purpura. *AIMS Microbiol*. 2021;7(3):284–303.
76. Takeuchi H, Okamoto A. *Helicobacter pylori* Infection and Chronic Immune Thrombocytopenia. *J Clin Med*. 2022 Aug 1;11(16).
77. Weigt J, Malfertheiner P. Influence of *Helicobacter pylori* on gastric regulation of food intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009 Sep;12(5):522–5.
78. Budzyński J, Kłopocka M. Brain-gut axis in the pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5212–25.
79. Franceschi F, Tortora A, di Rienzo T, D'Angelo G, Ianiro G, Scaldaferrri F, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection on nutrition and metabolism. *World J Gastroenterol*. 2014 Sep 28;20(36):12809–17.
80. Osawa H. Ghrelin and *Helicobacter pylori* infection. *World J Gastroenterol*. 2008 Nov 7;14(41):6327–33.
81. Nweneka C v., Prentice AM. *Helicobacter pylori* infection and circulating ghrelin levels - A systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2011 Jan 26;11.
82. Mohammadi SO, Yadegar A, Kargar M, Mirjalali H, Kafilzadeh F. The impact of *Helicobacter pylori* infection on gut microbiota-endocrine system axis; modulation of metabolic hormone levels and energy homeostasis. *J Diabetes Metab Disord [Internet]*. 2020;19(2):1855–61.
83. Paoluzi OA, Blanco GDV, Caruso R, Monteleone I, Monteleone G, Pallone F. Impairment of ghrelin synthesis in *Helicobacter pylori* - Colonized stomach: New clues for the pathogenesis of *H. pylori* -related gastric inflammation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):639–46.
84. Albaker WI. *Helicobacter pylori* infection and its relationship to metabolic syndrome: is it a myth or fact? *Saudi J Gastroenterol*. 2011;17(3):165–9.

85. Polyzos SA, Kountouras J, Zavos C, Deretzi G. The Association Between *Helicobacter pylori* Infection and Insulin Resistance: A Systematic Review. *Helicobacter*. 2011 Apr;16(2):79–88.
86. He C, Yang Z, Lu NH. *Helicobacter pylori* infection and diabetes: Is it a myth or fact? *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 28;20(16):4607–17.
87. Azami M, Baradaran HR, Dehghanbanadaki H, Kohnepoushi P, Saed L, Moradkhani A, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection with the risk of metabolic syndrome and insulin resistance: an updated systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Dec 1;13(1).
88. Yang YJ, Sheu BS. Metabolic interaction of *Helicobacter pylori* infection and gut microbiota. *Microorganisms*. 2016 Mar 1;4(1).
89. Hosseinasab Nodoushan S, Nabavi A. The Interaction of *Helicobacter pylori* Infection and Type 2 Diabetes Mellitus. *Adv Biomed Res*. 2019;8(1):15.
90. Chen J, Xing Y, Zhao L, Ma H. The Association between *Helicobacter pylori* Infection and Glycated Hemoglobin A in Diabetes: A Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2019;2019.
91. Wang L, Cao ZM, Zhang LL, Dai XC, Liu ZJ, Zeng YX, et al. *Helicobacter Pylori* and Autoimmune Diseases: Involving Multiple Systems. *Front Immunol*. 2022 Feb 10;13.
92. Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Wu CJ, et al. *Helicobacter pylori* infection increases risk of incident metabolic syndrome and diabetes: A cohort study. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2).
93. Pellicano R, Ianiro G, Fagoonee S, Settanni CR, Gasbarrini A. Review: Extragastric diseases and *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2020 Sep 1;25(S1).
94. Buzás GM. Metabolic consequences of *Helicobacter pylori* infection and eradication. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5226–34.
95. Santos MLC, de Brito BB, da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, et al. *Helicobacter pylori* infection: Beyond gastric manifestations. *World J Gastroenterol*. 2020 Jul 28;26(28):4076–93.
96. Lazaridou E, Korfitis C, Kemanetzi C, Sotiriou E, Apalla Z, Vakirlis E, et al. Rosacea and *Helicobacter pylori*: Links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2017 Aug 10;10:305–10.
97. Daou H, Paradiso M, Hennessy K, Seminario-Vidal L. Rosacea and the Microbiome: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021 Feb 1;11(1).
98. Searle T, Ali FR, Carolides S, Al-Niaimi F. Rosacea and the gastrointestinal system. *Australasian Journal of Dermatology*. 2020 Nov 1;61(4):307–11.