

## HELICOBACTER PYLORI: DA SUA DESCOBERTA AO PRÊMIO NOBEL DE MEDICINA DE 2005

### HELICOBACTER PYLORI: FROM ITS DISCOVERY TO THE 2005 NOBEL PRIZE IN MEDICINE

Carlos F. Francesconi, Luiz Edmundo Mazzoleni

#### INTRODUÇÃO

Após os prolongados feriados da páscoa de 1982, foram encontradas, em uma estufa de cultura microbiológica do Departamento de Microbiologia do *Royal Perth Hospital*, colônias de bactérias espiraladas gram-negativas com características de microaerofilia. Naquele momento, os médicos Robin Warren e Barry Marshall certamente não imaginavam que por essa descoberta receberiam, após 23 anos, o Prêmio Nobel de Medicina.

Entre esse achado e o reconhecimento da relevância dessa bactéria na patogênese das úlceras gastroduodenais, dos linfomas tipo MALT do estômago e do adenocarcinoma gástrico, muitos anos se passaram, e muitas pesquisas foram realizadas, entre outras, nas áreas da microbiologia, genética, epidemiologia, clínica, terapêutica e patologia. O resultado prático, que justificou a honraria a estes pesquisadores, foi o da mudança de paradigmas com relação às doenças acima citadas. Raras vezes, no século 20, tivemos oportunidades como esta: a partir de pesquisas básicas, houve uma evolução para pesquisas clínicas, as quais trouxeram benefícios imediatos para milhares de pacientes, especialmente pela concreta possibilidade de cura de uma doença até então considerada crônica e incurável – a úlcera péptica.

O desenvolvimento dessas pesquisas apresentou momentos muito especiais, como, por exemplo, quando Marshall, então um *fellow* em gastroenterologia, auto-inoculou a bactéria para testar a hipótese de sua

potencialidade patogênica. Dias após a ingestão do *Helicobacter pylori*, apresentou um quadro dispéptico; todavia, não desenvolveu úlcera péptica.

Os médicos e os pacientes de todo o mundo devem agradecer a esses dois pesquisadores pela sua perseverança, qualidade da pesquisa e habilidade de raciocinar clinicamente, mesmo que esse raciocínio, naquele momento, os obrigasse a pensar fora do paradigma tradicional.

Hoje, aceita-se que a infecção pelo *H. pylori* esteja definitivamente associada a várias doenças gastroduodenais, constituindo-se em um fator importante, senão preponderante, na etiopatogênese de afecções como gastrites e úlceras pépticas gastroduodenais (1-6). Essa descoberta revolucionou o tratamento da doença ulcerosa, ao transformar doença crônica de alta morbimortalidade em enfermidade curável (7). Tanto que, em 1994, o respeitado Instituto de Saúde dos Estados Unidos (NIH) reconheceu que esse microorganismo está diretamente envolvido na patogenia da doença ulcerosa péptica, tendo recomendado que todos os pacientes ulcerosos, infectados pelo *H. pylori*, deveriam receber tratamento de erradicação da bactéria. Posteriormente, a infecção crônica por esse microorganismo foi também associada a duas condições não-benignas: o adenocarcinoma e o linfoma gástrico tipo MALT, tendo a Organização Mundial de Saúde, diante de claras evidências epidemiológicas, classificado *H. pylori* como um carcinógeno do grupo 1, com participação efetiva na carcinogênese gástrica e capaz de promover condições para que esses tumores se desenvolvam (7).

Professores adjuntos, Departamento de Medicina, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS. Membros, Serviço de Gastroenterologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.

Correspondência: Carlos Fernando Francesconi, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Serviço de Gastroenterologia. E-mail: cffrancesconi@hcpa.ufrgs.br.

## PREVALÊNCIA DO *H. PYLORI*

A prevalência do *H. pylori* depende da idade e do país de origem, variando de 30 a 90%. Em países da América do Sul, a prevalência têm sido de 70 a 90% da população (8). Em países desenvolvidos, existe uma clara elevação da prevalência nas faixas etárias acima de 45 anos, o que parece ser secundário a um "efeito de coorte", e não uma aquisição contínua. Isso é explicado pela alta taxa de contaminação das crianças nascidas antes de 1950, quando esses países não apresentavam o atual desenvolvimento.

Em Minas Gerais, foi constatada prevalência de 34% da infecção em crianças de baixo nível socioeconômico e de 40 a 80% em adultos, também com influência direta do nível socioeconômico (9). No Brasil, estima-se que 60 a 70% dos indivíduos estejam infectados pelo *H. pylori* (10). Zaterka et al. demonstraram prevalências extremamente elevadas de infecção por essa bactéria em crianças de classe social baixa, no Brasil. A infecção foi observada em mais de 20% das crianças com menos de 1 ano de idade e em mais de 50% nas maiores de 3 anos (11).

## ÚLCERA PÉPTICA

Até o início dos anos 80, essa era uma doença misteriosa, com várias especulações com relação à sua patogênese. Algumas correntes de pensamento a consideravam o protótipo da doença psicossomática. Numa revisão sobre o assunto, em 1976, foram coletadas algumas explicações psicanalíticas para explicar a doença ulcerosa. Para Freud, a escolha do órgão de choque (estômago e duodeno) estaria diretamente ligada aos instintos que sofreriam repressão e conseqüente conversão. Alexander a considerava como uma mobilização fisiológica de impulsos reprimidos, e, para Garma, a doença ulcerosa seria uma manobra inconsciente de descarga de impulsos agressivos e diretamente ligados a fantasias específicas (12).

Por outro lado, correntes organicistas procuravam umnexo causal entre fatores agressivos à mucosa gastroduodenal (como ácido, pepsina e drogas) e fatores defensivos (como muco, integridade epitelial, circulação sangüínea e prostaglandinas).

Ambas as correntes não alcançaram benefícios concretos com relação à cura da doença. Era uma situação crônica que evoluía com períodos de remissão e recorrência dos sintomas. Alguns pacientes tinham a má sorte de complicar, pelo potencial das úlceras de perfurar, penetrar em vísceras vizinhas, obstruir ou sangrar. Muitos pacientes morreram em decorrência dessas complicações.

A compreensão do papel do *H. pylori* na patogênese da doença ulcerosa cloridropéptica teve uma repercussão tão significativa que, em menos de 10 anos, descobriu-se que essa era uma doença curável. A sua erradicação foi acompanhada da não-recidiva dos sintomas, nem das lesões ulcerosas endoscopicamente observáveis. Além disso, os pacientes que haviam sangrado não mais voltavam a apresentar hemorragias por úlceras, o que resultou em diminuição dramática do número de pacientes operados. O conceito de úlcera nervosa praticamente desapareceu, embora um estudo recente, de boa qualidade científica, tenha demonstrado relação entre estresse e lesões ulceradas gastroduodenais. Esse estudo observou que, durante o terremoto de Kobe, na década passada, as pessoas mais perto do epicentro desenvolveram mais lesões ulceradas do que as mais distantes. Nesse estudo, a variável *H. pylori* foi controlada, e, mesmo assim, os achados permaneceram positivos para a relevância do estresse (13).

## DISPEPSIA FUNCIONAL

Tem sido amplamente questionado o papel do *H. pylori* na etiopatogenia dessa doença, que se manifesta com sintomas dispépticos em indivíduos sem alterações anatômicas ou bioquímicas que claramente possam explicar os sintomas (por exemplo, úlceras pépticas e neoplasias gástricas) (6). Apesar de todos os avanços nos conhecimentos acerca dessa infecção e de inúmeros estudos epidemiológicos, fisiopatológicos e de intervenção terapêutica já realizados, tem sido difícil estabelecer a exata correlação entre a presença do *H. pylori* e a dispepsia funcional, sendo esta uma das questões mais controvertidas da gastroenterologia contemporânea.

A dispepsia funcional (também denominada dispepsia não-ulcerosa ou idiopática) (14) se constitui em um dos mais importantes e prevalentes distúrbios funcionais do tubo digestivo, alcançando, segundo vários estudos, 20 a 25% de todas as consultas ambulatoriais em gastroenterologia. A sua prevalência é uniforme, oscilando em torno de 20 a 30%, com uma incidência anual de 1%.

Já não há dúvidas de que o *H. pylori*, isoladamente, não é suficiente para causar toda a sintomatologia dispéptica, uma vez que inúmeras pessoas infectadas jamais desenvolvem sintomas, apesar de 100% apresentarem gastrite sob o ponto de vista histológico. Por outro lado, muitos dispépticos funcionais são *H. pylori* negativos.

A participação desse microorganismo na dispepsia funcional pode ser avaliada através de estudos de prevalência ou de intervenção terapêutica. Vários trabalhos randomizados, duplo-cegos, placebo-controlados,

com longos períodos de acompanhamento, foram realizados. A maioria desses estudos não conseguiu demonstrar, inequivocamente, que a prevalência da bactéria seja maior nos dispépticos funcionais do que na população em geral, nem que a sua erradicação resulte em melhora dos sintomas (15,16).

Um estudo de grupo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) (17) demonstrou uma tendência a benefício dos sintomas após a erradicação do *H. pylori*, embora não tenha demonstrado diferença estatisticamente significativa, provavelmente por erro tipo II. O estudo utilizou um questionário validado de sintomas (18), que foi desenvolvido para essa pesquisa. Outro achado importante dessa pesquisa foi a constatação de que a erradicação do *H. pylori* não causou aumento na incidência de doença do refluxo gastroesofágico, quando comparada com a incidência dos pacientes dispépticos funcionais que não erradicaram a bactéria (19).

Em vista de todas essas evidências, apenas estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, rigorosamente conduzidos, poderão, no futuro, definir com segurança se o *H. pylori* exerce algum papel na fisiopatologia da dispepsia funcional.

## CARCINOMA GÁSTRICO

Marshall foi igualmente inovador ao sugerir, em 1983, que o *H. pylori* poderia estar relacionado com o adenocarcinoma gástrico. Novamente, uma outra mudança de paradigma: o fato de uma bactéria, que não interage com o DNA do hospedeiro, estar relacionada com essa neoplasia maligna.

Outra dificuldade foi a conciliação do achado que associava a úlcera péptica duodenal com uma tendência a hipercloridria, com a conhecida associação do adenocarcinoma gástrico com hipocloridria.

Dois tipos de evidências ajudaram a esclarecer essa questão. A primeira, de ordem epidemiológica, demonstrava que familiares de pacientes com adenocarcinoma gástrico tinham maior probabilidade de serem portadores do *H. pylori* do que controles não relacionados biologicamente aos pacientes. A segunda evidência foi a demonstração de que aqueles que eram *H. pylori* positivos, familiares dos pacientes com adenocarcinoma, apresentavam hipocloridria com maior frequência do que os mesmos controles acima referidos (20,21).

Do ponto de vista patológico, atualmente se entende que existe um *continuum* entre gastrite aguda, gastrite crônica, atrofia da mucosa gástrica, metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma. No momento em que a atrofia passa a ser significativa, ocorre uma diminuição significativa da secreção ácida (22). O *H. pylori*

é reconhecido como o maior indutor dessas etapas evolutivas, sendo que 30% dos cânceres gástricos em países desenvolvidos e 50% em países em desenvolvimento são a ele atribuídos. Alguns estudos têm demonstrado maior associação do *H. pylori* com o câncer gástrico tipo intestinal de Lauren, embora o tipo difuso também esteja associado com a presença da bactéria. Embora essa associação esteja bem definida, e a Organização Mundial da Saúde tenha classificado o *H. pylori* como carcinógeno do grupo I (definido), não existem indicações de erradicar a bactéria em todos os indivíduos positivos. Os riscos de neoplasia gástrica associada com a bactéria foram demonstrados por Uemura et al., que observaram desenvolvimento de câncer gástrico em 2,9% dos indivíduos portadores do *H. pylori*, em período de observação de 7,8 anos, *versus* nenhuma ocorrência de neoplasia gástrica em indivíduos *H. pylori* negativos, nesse mesmo período de observação (23).

Os eventos biológicos dessa seqüência são extremamente complexos e têm relação com diferentes genótipos da bactéria, mecanismos de defesa do hospedeiro e fatores ambientais. Evidência experimental em um modelo animal recentemente deu suporte a essa hipótese (24).

## LINFOMA MALT

Linfomas do tecido linfóide associado à mucosa gástrica (MALTomas) podem sofrer regressão parcial ou completa com a erradicação do *H. pylori*. Pesquisadores alemães, em 1992, foram os primeiros a observar a surpreendente regressão completa de MALTomas de baixo grau em pacientes em que o *H. pylori* havia sido erradicado. Esses achados foram subseqüentemente confirmados em estudos em outros países. Tal fato torna-se novamente relevante por caracterizar mais uma mudança de paradigma: cura de linfoma com erradicação de uma bactéria. Evidentemente, pacientes portadores dessa doença devem ser cuidadosamente avaliados, para que, uma vez definidos o estadiamento clínico e a confirmação endoscópica e patológica de seu diagnóstico, a abordagem terapêutica mais apropriada seja posta em prática (25).

## MANIFESTAÇÕES EXTRAGÁSTRICAS DO *H. PYLORI*

Atualmente, é tema de pesquisas clínicas e epidemiológicas a possível associação do *H. pylori* com doenças fora do território gastroduodenal.

Existem algumas evidências de que doença coronariana, púrpura trombocitopênica auto-imune,

anemia ferropriva, fenômeno de Raynaud, esclerose sistêmica progressiva, urticária idiopática, rosácea, enxaqueca, tireoidite e Síndrome de Guillain-Barré podem estar relacionados com o *H. pylori*. A presença de antígenos dessa bactéria nos tecidos, ou em fluidos em contato com esses tecidos, bem como seus marcadores genômicos, indicam que a bactéria deixou algum tipo de marca biológica nessas doenças. Faltam, no entanto, estudos mecanísticos que expliquem a sua participação na patogênese para que essas associações se tornem clinicamente relevantes (26). Recentemente, marcadores genéticos igualmente foram encontrados em hepatocarcinomas (27).

### H. PYLORI COMO MARCADOR DE MIGRAÇÕES POPULACIONAIS

A partir do conhecimento da estrutura genômica do *H. pylori*, foi possível reconhecer que é esta uma bactéria peculiar: embora sendo uma bactéria com um número relativamente de nucleotídeos (em torno de 1,7 milhões, consistindo em 1.550 genes individuais), cerca de 6% deles não são compartilhados entre duas linhagens. Mesmo os genes que são comuns apresentam uma importante variação nas seqüências de seus nucleotídeos. Blaser (28) sugere que esse achado tem uma dupla explicação do ponto de vista de evolução da bactéria: que elas existem há muito tempo como espécie, e que nenhuma das variantes, ao longo do tempo, mostrou-se tão superior às outras a ponto de derrotá-las ao longo da evolução.

As proteínas CagA e VacA, que são expressas a partir dos genes *cagA* e *vacA*, respectivamente, são responsáveis por algumas características patogênicas da bactéria. A primeira teria relação com um maior risco para a úlcera e o câncer gástrico. A segunda é consequência de uma seqüência gênica extremamente mutável, o que lhe confere potencial tóxico variável. Essas diversidades gênicas já foram bem estudadas em laboratórios do mundo inteiro, incluindo o Brasil, que tem em Minas Gerais um centro de referência básico nessa área do conhecimento.

A partir dessas variáveis genômicas e com o reconhecimento de que essa bactéria habita o estômago humano há milhões de anos, tornou-se possível utilizar o *H. pylori* como marcador de migrações humanas ao longo da história, porquanto a estrutura genética do *Homo sapiens* permaneceu relativamente estável ao longo do tempo, e a da bactéria sofreu repetidas mutações. Dessa maneira, os pesquisadores do Instituto Max Planck mostraram que todas as linhagens modernas do *H. pylori* descendem de cinco populações ancestrais: duas africa-

nas, duas eurásianas e uma do leste asiático. Experimentalmente demonstrou-se que populações litorâneas da América do Sul apresentaram linhagens bacterianas trazidas por espanhóis, portugueses e negros. Por outro lado, populações da região amazônica da Venezuela mostraram bactérias com características genéticas que predominam no leste asiático (28).

### CONCLUSÕES

Desde 1901, quando o primeiro Prêmio Nobel foi concedido a Emil Adolf Von Behring, esta é a primeira vez que a honraria é concedida a um gastroenterologista clínico (Marshall) e a um microbiologista (Warren). Esses médicos não estavam trabalhando em pesquisas de ponta, nem em instituições universitárias de reconhecida fama. Foram dois personagens que estavam no lugar certo no momento correto e que tiveram a perspicácia de levar adiante uma observação que já havia sido feita por outros: a da existência de bactérias que colonizavam o estômago. Com muita dificuldade técnica, conseguiram cultivar essas bactérias, identificaram-nas e realizaram os primeiros estudos clínicos, que demonstraram a sua relevância na prática médica.

O genoma dessa bactéria já foi totalmente mapeado. Pesquisas estão em andamento para explicar os mecanismos patogênicos a ela relacionados, bem como aspectos de biologia molecular, genéticos e vacinas visando à busca da compreensão de sua participação na oncogênese gástrica e sua possível erradicação futura.

Cabe ressaltar que a dispepsia funcional, relacionada ao *H. pylori*, é uma das áreas de pesquisa dos autores, com recentes publicações internacionais nesse tema (17-19). Embora simples em sua concepção, quando comparada à complexidade das questões de ciência básica ligadas ao *H. pylori*, a dispepsia funcional *H. pylori* positiva ainda é uma situação de manejo clínico controverso: deve-se erradicar a bactéria ou não? Os autores e um grupo de pesquisadores do HCPA estão desenvolvendo uma pesquisa, neste momento em avaliação pelo Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do HCPA, com o objetivo de ajudar a comunidade científica a responder a esse complexo questionamento.

### REFERÊNCIAS

1. Alam K, Schubert TT, Bologna SD, Ma CK. Increased density of *H. pylori* on antral biopsy is associated with severity of acute and chronic inflammation and likelihood of duodenal ulceration. *Am J Gastroenterol* 1992;87:424-8.

2. American Gastroenterological Association. Medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;114:579-81.
3. Armstrong D. Helicobacter pylori infection and dyspepsia. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1996;215:38-47.
4. Axon ATR. Helicobacter pylori therapy: effects on peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:131-7.
5. Bernersen B, Johnsen R, Bostad L, Straume B, Sommer AI, Burhol PG. Is Helicobacter pylori the cause of dyspepsia? *Br Med J* 1992;304:1276-9.
6. Blaser MJ. Helicobacter pylori and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J Inf Dis* 1990;161:626-33.
7. Megraud F. História natural da infecção por H. pylori. In: Castro LP, Savassi-Rocha PR, Coelho LGV, eds. *Tópicos em gastroenterologia 4*. Rio de Janeiro: Medsi; 1992. Pp. 219-33.
8. Knill-Jones RP. Geographical differences in the prevalence of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1991;26:17-24.
9. Castro LP, Coelho LG. Helicobacter pylori in South America. *Can J Gastroenterol* 1998;12:509-12.
10. Cave DR. Transmission and epidemiology of Helicobacter pylori. *Am J Med* 1996;100:12S-7S.
11. Coelho LGV, Zaterka S, Representantes Indicados pela Federação Brasileira de Gastroenterologia e Núcleo Brasileiro para o Estudo do Helicobacter. II Consenso Brasileiro sobre Helicobacter pylori. *Arq Gastroenterol* 2005;42:128-32.
12. Abramovich MP. O paciente em gastroenterologia. Porto Alegre: Nação; 1976.
13. Aoyama N, Kinoshita Y, Fujimoto S, et al. Peptic ulcers after the Hanshin-Awaji earthquake: increased incidence of bleeding gastric ulcers. *Am J Gastroenterol* 1998;93:311-6.
14. Sarnelli G, Janssens J, Tack J. Helicobacter pylori is not associated with symptoms and pathophysiological mechanisms of functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 2003;48:2229-36.
15. Axon ATR. Helicobacter pylori therapy: effects on peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:131-7.
16. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of Helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002096.
17. Mazzoleni LE, Sander GB, Ott EA, et al. Clinical outcomes of eradication of Helicobacter pylori in non-ulcer dyspepsia in a population with high prevalence of infection: results of a 12-month randomized, double blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci*. No prelo 2005.
18. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, et al. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate nonulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). *Dig Dis Sci* 2004;49(11-12):1822-9.
19. Ott EA, Mazzoleni LE, Edelweiss MI, et al. Helicobacter pylori eradication does not cause reflux oesophagitis in functional dyspeptic patients: a randomized, investigator-blinded, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21(10):1231-9.
20. El-Omar E, Oien K, Murray LS, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: a critical role of H. pylori. *Gastroenterology* 2000;118:22-30.
21. El-Omar, Carrington M, Chow W-H, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
22. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
23. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345(11):784-9.
24. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. Helicobacter pylori infection induces gastric cancer in Mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-8.
25. Morgner A, Miehke S, Fishbach W, et al. Complete remission of gastric high-grade B-cell MALT lymphoma after cure of Helicobacter pylori infection. *Gastroenterology* 2000;118:A761.
26. Howden CW, Leontiadis GI. Extragastric manifestations of H. pylori – are they relevant? In: Hunt RH, Tytgat GNJ, eds. *Helicobacter pylori: basic mechanisms to clinical cure*. Boston/London: Kluwer; 2000. Pp. 315-26.
27. Huang Y, Fan XG, Wang ZM, Zhou JH, Tian XF, Li N. Identification of helicobacter species in human liver samples from patients with primary hepatocellular carcinoma. *J Clin Pathol* 2004;57(12):1273-7.
28. Blaser MJ. Espécie em extinção no estômago. *Scientific American Brasil* 2005;35:68-75.