

O PAPEL DO *Helicobacter pylori* NA GÊNESE DE DOENÇAS GÁSTRICAS

THE ROLE OF *Helicobacter pylori* IN ORIGIN OF GASTRIC DISEASES

¹CORREA, G. M.; ²GATTI, L. L.

¹Discente do curso de Farmácia/FIO/FEMM

²Professor Doutor do Departamento de Ciências Biológicas/ FIO/FEMM

RESUMO

O presente estudo apresenta o *Helicobacter pylori* como o agente infeccioso crônico, mais comum em seres humanos. Esta bactéria está relacionada com doenças gástricas como a gastrite, úlcera, linfoma de Malt e carcinoma gástrico. Trata-se de uma bactéria “Gram negativa”, espiralada e microaerófila. O *H. pylori* agride a mucosa gástrica e consegue sobreviver no pH ácido do estômago através de sua função adaptativa, produzindo a enzima urease, a qual degrada uréia em amônia, alcalinizando o meio ao seu redor e juntamente com os movimentos peristálticos do estômago e seus flagelos, a bactéria penetra rapidamente na mucosa do estômago. As enzimas proteases e lipases produzidas pela bactéria, alteram a estrutura e a integridade do muco gástrico, lesando as células epiteliais. Portanto, o sistema imune com a ativação dos neutrófilos e monócitos, age como resposta à lesão inflamatória causada pela infecção. O contágio pela bactéria ocorre geralmente ainda quando criança, porém manifesta – se na fase adulta do indivíduo, aumentando o risco para o desenvolvimento de doenças gástricas. Outro fator importante são as variações genéticas das cepas do *H. pylori*, que estão associadas com a patogenicidade e a epidemiologia das doenças, estudo esse que ainda não foi concluído. A infecção causada pela bactéria causa danos ao DNA das células epiteliais da mucosa gástrica, induzindo a uma resposta inflamatória que se relaciona com os genótipos patogênicos *cagA* e *vacA*. Assim pacientes infectados pelo *H. pylori* demonstram ter um maior risco para o desenvolvimento de carcinoma gástrico. Estudos baseiam-se no fato de que a primeira consequência da infecção pelo *H. pylori* é o desenvolvimento de gastrite neutrófila com progressão crônica na maioria dos indivíduos. A infecção causada pela bactéria faz com que haja liberação de diversas citocinas, com respostas variadas do sistema imune, podendo determinar a vários problemas gástricos, aumentando o risco para o desenvolvimento de carcinoma gástrico. Visto a importância da bactéria na gênese de doenças gástricas, o estudo tem como objetivo verificar a interação genética da bactéria frente às doenças gástricas.

Palavras-chave: Doenças Gástricas; Fatores de Virulência; *Helicobacter pylori*.

ABSTRACT

This study presents the *Helicobacter pylori* as the most common chronic infectious agent in humans. This bacterium is related to gastric diseases such as gastritis, ulcers, lymphoma, Malt and gastric cancer. This is a gram negative bacterium, and spirally microaerofila. The *H. pylori* hits the gastric mucosa and can survive in the acid pH of the stomach through its adaptive function in the production of the enzyme that degrades urease alcalinizando ammonia urea in the midst of his round together with the peristálticos movements of the stomach and its scourges rapidly penetrates the bacterium in mucosa of stomach. As lípases and protease enzymes produced by bacteria alter the structure and integrity of gastric mucus, adversely affecting the epithelial cells. So the immune system with the activation of neutrophils and monocytes acts as a response to inflammatory damage caused by the infection. The infection by the bacterium usually occurs when children, however obvious - if the individual in adulthood, increasing the risk for developing diseases gastric .Other important factor is the genetic variations of strains of *H. pylori*, which are associated with patogenicidade and epidemiology of diseases, this study not yet complete. The infection caused by the bacterium cause damage to the DNA of epithelial cells of the gastric mucosa induces an inflammatory response that relates to the genotypes pathogenic *cagA* and *vacA*. Patients infected with *H.pylori* show have a

greater risk for the development of gastric cancer. Studies based on the fact that the first consequence of infection by *H. pylori* is the development of chronic gastritis neutrophilic with progress in most individuals. With the infection caused by the bacterium means that there are various release of cytokines with varied responses of the immune system and can lead to various stomach problems, increasing the risk for the development of gastric cancer. Since the importance of bacterium in the genesis of gastric diseases the study aims to determine the interaction of genetic bacterium front of gastric diseases.

Keywords: Gastric Diseases; Virulence factors; *Helicobacter pylori*.

INTRODUÇÃO

O *H. pylori* é uma bactéria que agride a mucosa gástrica, podendo levar a um processo inflamatório com diferentes lesões em humanos (AGUIAR *et al.*, 2002). Trata-se de uma bactéria Gram negativa, que está associada com o diagnóstico de doenças gástricas, como a gastrite (crônica), a úlcera (péptica) e câncer (gástricos), sendo que o câncer gástrico ocorre em uma minoria de pessoas podendo estar relacionada com a expressão de produtos bacterianos, específicos e com respostas inflamatórias diferentes (THOMAZINI *et al.*, 2006). Outra doença gástrica causada pela infecção do *H. pylori* é o Linfoma de Malt, que ocorre em função de uma reação inflamatória com formação de folículos linfóides (NOGUEIRA *et al.*, 2006 *in*: BRASILEIRO FILHO, 2006).

Geralmente a infecção causada pelo *H. Pylori* ocorre durante a idade infantil, porém manifesta seus sintomas na fase adulta do indivíduo, onde observa - se um dano progressivo à mucosa gástrica (GATTI, 2006).

Um fato importante que ainda está desconhecido, consiste em como ocorre à transmissão da bactéria, pois por se tratar de um microrganismo não invasivo, ele só poderia alcançar a mucosa gástrica através da boca. Esse microrganismo em laboratório apresenta se muito frágil, o que sugere uma viabilidade fora do hospedeiro extremamente limitada (KODAIRA *et al.*, 2002).

Os fatores de virulência estão relacionados ao gene *vacA*, que codifica a proteína Citoxina Vacuolizante e ao gene *cagA*, o qual codifica a proteína Citoxina Associada. Após a descoberta e descrição dos genes *cagA* e *vacA*, pode -se correlacionar, com o aumento da virulência dos genes *iceA*, induzido pelo contato com o epitélio com a variante *iceA1* e *iceA2* e o gene *babA*, o qual codifica a proteína adesina, que possui dois alelos *babA1* e *babA2* (GATTI, 2006).

Além dos fatores de virulência da bactéria, as interleucinas IL-1 ampliam a resposta inflamatória que atuam como inibidor de secreção ácida e a IL-8 que tem seu nível de expressão gênica, relacionada à intensidade da gastrite que entram como fatores imunológicos do hospedeiro, contribuindo com o desenvolvimento da doença gástrica, aumentando a resposta inflamatória, além dos fatores bacterianos já associados às doenças causadas pelo *H. pylori* (LADEIRA *et al.*, 2003).

Quando se fala de diagnóstico, torna-se necessário avaliar as necessidades do custo de tais métodos. Assim os métodos mais utilizados são o PCR, que apresenta os resultados mais seguros, o teste de uréase e também o exame histológico. Porém os trabalhos analisados nesse estudo sugerem que pelo menos dois dos métodos precisam dar resultados positivos para diagnosticar a doença (AGOSTINHO JR, 2002).

DESENVOLVIMENTO

O *H. pylori* é uma bactéria que coloniza o estômago e está associada a algumas doenças gástricas como a gastrite, à úlcera e o câncer. Trata-se de uma bactéria Gram negativa, microaerófila e espiralada, que vem sendo estudada como o agente de infecção crônica mais comum em seres humanos (SOUZA *et al.*, 2001).

Estudos comprovaram que a composição do *H. pylori* é de RNA ribossômico de seqüenciamento e hibridação do DNA da bactéria. Este gênero faz parte da superfamília VI de bactérias Gram negativas, as quais fazem parte as *Campylobacter*, *Arcobacter* e *Wolonella* (LADEIRA *et al.*, 2003).

As proteases e lipases, enzimas produzidas pela bactéria, que alteram a integridade, estrutura, síntese e secreção do muco gástrico, lesando o revestimento do estômago mais especificamente a membrana lipoprotéica das células epiteliais. Na superfície da bactéria forma-se uma camada neutra protetora em função da uréase que converte a uréia endógena captada pela bactéria em amônia e gás carbônico que tampona o pH (MARSHAL; LANGTON, 1986 *apud* GATTI, 2006).

Outro fator que deve ser levado em consideração além da presença do *H. pylori* na mucosa gástrica, são suas características genéticas, porque ela apresenta uma grande variabilidade comparada com outras cepas e apesar de não estarem completamente esclarecidos estes estudos, sabe-se que estes fatores estão relacionados com a sua patogenicidade e a epidemiologia da doença (GATTI, 2006).

A infecção causada por *H. pylori* causa danos ao DNA das células epiteliais da mucosa gástrica, que se relaciona com a resposta inflamatória da mucosa e com os genótipos patogênicos *cagA* e *vacA* (THOMAZINI *et al.*, 2006).

O primeiro marcador genético identificado em amostras de *H. pylori* foi o *cagA* (*cytotoxin association gene A*). Esse gene codifica a proteína CagA que é encontrada em pacientes com úlcera péptica em maior quantidade do que em pacientes com gastrite. O *cagA* é um marcador composto com mais de 30 genes que induz a uma resposta inflamatória mais intensa (ASHOUR *et al.*, 2002).

Outro gene encontrado em cepas de *H. pylori* é o *vacA* (*vacuolating cytotoxin gene A*), que codifica a proteína citotoxina vacuolizante. Para que a bactéria sobreviva ao pH ácido do estômago, ela depende da enzima urease, que converte uréia em amônia e bicarbonato, portanto é necessário que haja a inflamação de canais seletivos nas células epiteliais, ocorrendo a exsudação de uréia para luz da mucosa gástrica para isso é necessário a produção da citotoxina *vacA* (TOMBOLA *et al.*, 2001 *apud* LADEIRA *et al.*, 2003).

O contato de *H. pylori* com as células epiteliais da mucosa gástrica regula a expressão do *iceA* (*induced by contact with epithelium*), esse alelo está relacionado com a úlcera péptica e o câncer gástrico. Tanto o *iceA1* quanto o *iceA2* tem suas funções ainda desconhecidas (LADEIRA *et al.*, 2003).

Ainda de acordo com Ladeira *et al.* (2003) o gene *babA* (blood group antigen adhesin) ao permitir o contato entre a bactéria e o epitélio e facilitar a liberação de fatores de virulência como *cagA* e *vacA*, leva a acreditar que seja um importante produto de patogenicidade. O *babA2* está associado com a presença de úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico.

O sistema imune reage com moléculas de peptídeos que são as interleucinas, essas sendo produzidas por varias células, inclusive do sistema endócrino e seus efeitos se dão através da ligação em receptores específicos (GATTI, 2006).

O contato com as células epiteliais induz vários mecanismos de inflamação com estimulação e liberação de citoxinas. Os pacientes estudados apresentaram altos níveis de produção e expressão de IL-8 (LADEIRA *et al.*, 2003).

A combinação de mais de um exame vem sendo muito utilizado, portanto é a melhor solução para diagnosticar a infecção. Os estudos em questão propõem o método PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), o de maior especificidade, os testes de uréase e exame histológico, que tem sido usado como critério quando pelo

menos dois dos métodos citados acima forem positivos. Os métodos de diagnóstico podem ser classificados com direto e indireto (AGOSTINHO JR, 2002).

CONCLUSÃO

O presente estudo, concluiu que o *H. pylori* é o mais importante agente etiológico de gastrite, sendo portanto um fator na gênese da úlcera péptica, o qual desencadeia uma reação inflamatória que se entende por Linfoma de Malt e também fator determinante para o desenvolvimento de carcinoma gástrico, através da produção das enzimas proteases e lipases que alteram a integridade, a estrutura, a síntese e a secreção do muco gástrico, lesando o revestimento do estômago mais especificamente a membrana lipoprotéica das células epiteliais.

Os danos apresentados pela infecção pelo *H. pylori* juntamente com seus sintomas aparecem na fase adulta do indivíduo, mais geralmente o contágio ocorre quando criança e estudos comprovam que o risco para o desenvolvimento das doenças aumenta de acordo com o tempo de contágio pela bactéria.

Os genótipos patogênicos do *H. pylori* *cagA* e *vacA* estão envolvidos com os diferentes tipos de lesões apresentadas pelo hospedeiros, os quais são alterações da proliferação celular, que causam danos à mucosa gástrica. Já o gene *babA*, apesar de não estar envolvido com o processo de virulência, está envolvido com a patogenicidade da bactéria, que ao permitir o contato entre a bactéria e o epitélio, faz com que haja a liberação de fatores de virulência, como o *cagA* e *vacA*. Na maior parte dos estudos analisados nesse trabalho, as cepas *cagA* positivas são consideradas as mais patogênicas.

Com relação ao diagnóstico, a combinação de mais de um exame vem sendo muito utilizado, portanto a melhor solução para diagnosticar a infecção é o uso de três métodos os quais são: o método PCR (Reação em Cadeia da Polimerase), que é o de maior especificidade, os testes de uréase e exame histológico, que tem sido usado como critério quando pelo menos dois dos métodos forem positivos.

REFERÊNCIAS

- AGOSTINHO JR, F. *Detecção do Helicobacter pylori em mucosa gástrica de pacientes pediátricos por reação em cadeia da polimerase (PCR: comparação com teste de urease e exame histológico*. 2002, 114 f. Tese (Doutorado em Medicina) Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo.
- AGUIAR, D.C.F., CORVELO, T.C.O., ARAUJO, M., CRUZ, E.M., DAIBES, S.; ASSUMPÇÃO, M.B. Expressão dos antígenos ABH e Lewis na gastrite crônica e alterações pré-neoplásicas da mucosa gástrica, **Arquivo Gastroenterol**, v.39, n.4, Belém, PA, 2002.
- ASHOUR, A.A.R.; GUSMÃO, V.R.; MAGALHÃES, P.P.; COLLARES, G.B.; QUEIROZ, D.M.M.; ROCHA, G.A.; ROCHA, A.M.C.; CARVALHO, A.S.T. Associação entre cagA e alelos do vacA de Helicobacter pylori e úlcera duodenal em crianças no Brasil. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.38, n.2, p. 79-85, 2002.
- GATTI, L.L., *Investigação dos Marcadores de Patogenicidade do Helicobacter pylori e dos Polimorfismos da Interleucina-1B nas Doenças Gástricas*, 2006, 119 f. Tese (Doutorado em Ciências) Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo.
- KODAIRA, M.S.; ESCOBAR, A.M.U.; GRISI, S. Aspectos epidemiológicos do Helicobacter pylori na infância e adolescência. **Revista de Saúde Pública**. v. 36, n.3, São Paulo, 2002.
- LADEIRA, M.S.P.; SALVADORI, D.M.F.; RODRIGUES, M.A.M. Biopatologia do Helicobacter pylori, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.39, n.4, 2003.
- MARSHAL, B.J.; LANGTON, S.R. Urea hydrolysis in patients with Campylobacter pyloridis infection. **Lancet** 1986; 1:965-966, apud GATTI, L.L., *Investigação dos Marcadores de Patogenicidade do Helicobacter pylori e dos Polimorfismos da Interleucina-1B nas Doenças Gástricas*, 2006, 119 f. Tese (Doutorado em Ciências) Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo.
- NOGUEIRA, A.M.M.; BARBOSA, A.J.A.; FILHO, G.B.; RASO, P. Tubo Digestivo. Peritônio. In: FILHO, G.B. **Bogliolo Patologia**. 7° ed. Rio de Janeiro, RJ. Guanabara Koogan, p. 660 – 730, 2006.
- SOUZA M.B.; LUZ L.P.; MOREIRA D.M.; BACHA O.M.; CHULTZ R.M.; EDELWEISS M.I. Prevalência de Infecção por Helicobacter pylori em Crianças Avaliadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, Brasil. **Arquivos de Gastroenterologia**, São Paulo, v.2, n.2, 2001.
- THOMAZINI, C.M.; PINHEIRO, N.A.; PARDINI, M.I.; NARESSE, L.E.; RODRIGUES, M.A.M. Infecção por Helicobacter pylori e câncer gástrico: frequência de cepas patogênicas cagA e vacA em pacientes com câncer gástrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 42, n. 1, Rio de Janeiro, 2006.
- TROMBOLA, F., et al. The Helicobacter Pylori toxin is a urea permease that promote urea diffusin across epithelia. J. Clin. Invest., 108 (6): 929-37, 2001, apud LADEIRA, M.S.P, SALVADORI, D.M.F., RODRIGUES, M.A.M. Biopatologia do Helicobacter pylori, **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v.39, n.4, 2003.