

O Papel Do Helicobacter Pylori No Desenvolvimento Do Esôfago De Barret: Uma Revisão Sistemática

The Role Of Helicobacter Pylori In The Development Of Barrett's Esophagus: A Systematic Review

Leonardo Da Silva Lim¹, Monick Piton²

¹ Graduação em Medicina pela Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça SC. Especialização em Gastreenterologia pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora/Hospital e Maternidade Therezinha de Jesus - Juiz de Fora MG. E-mail: leolimafilho@hotmail.com

² Graduação em Medicina-Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, ITPAC, Brasil. Especialização em Urgência e Emergência Hospitalar e Pré-Hospitalar-Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil.

RESUMO

Introdução: O Esôfago de Barrett é uma patologia pré-maligna do esôfago na qual ocorre uma substituição do epitélio escamoso estratificado normal pelo epitélio colunar com presença de metaplasia intestinal e essa transformação ocorre após um longo período de agressão da mucosa esofágica pelo refluxo gastrointestinal. O Helicobacter Pylori é um bacilo gram negativo que coloniza seletivamente o epitélio gástrico e está envolvido diretamente em uma série de doenças gastroduodenais. **Objetivos:** O objetivo do presente estudo foi avaliar por meio de uma revisão sistemática o papel do Helicobacter Pylori no desenvolvimento do Esôfago de Barrett. **Métodos:** Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente na língua portuguesa e inglesa nos últimos 10 anos, tendo como referência a base de dados MedLine (National Library of Medicine). Objetivando selecionar os estudos de maior evidência científica, foram utilizados apenas os ensaios clínicos e estudos observacionais. **Resultados:** Fizeram parte do escopo desta revisão oito artigos que demonstraram equivalência nos resultados em relação ao papel positivo e protetor do H. Pylori no desenvolvimento do Esôfago de Barrett, enquanto um artigo se posicionou contra os resultados alcançados. **Conclusão:** De acordo com nossos resultados e com a maioria das conclusões disponíveis na literatura, ainda que o H. Pylori seja favorável à prevenção do Esôfago de Barrett, o bacilo é considerado a principal causa de gastrite crônica ativa e desempenha papel importante no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico e de outras doenças gastroduodenais.

Palavras-chave: Helicobacter pylori, Esôfago de Barrett, Associação.

ABSTRACT

Introduction: Barrett's Esophagus is a premalignant condition of the esophagus in which normal stratified squamous epithelium is replaced by intestinal-type metaplastic columnar epithelium after prolonged injury to the esophageal mucosa due to gastroesophageal reflux disease. Helicobacter Pylori is a gram-negative bacterium that selectively colonizes the gastric epithelium and is associated with a number of gastroduodenal diseases. **Objectives:** This study aimed to assess, by means of a systematic revision, the role of Helicobacter Pylori in the development of Barrett's Esophagus. **Methods:** The most relevant studies originally published in Portuguese and in English in the last 10 years have been analyzed, having as a reference the MedLine (National Library of Medicine) database. In order to select studies with the greatest scientific evidence, only clinical trials and observational studies have been considered. **Results:** This revision consists of eight articles with equivalent results concerning the positive and protective role of H. Pylori in the development of Barrett's Esophagus, and of one article with an opposite result given the evidence presented. **Conclusion:** According to our results and to most conclusions available in literature, although H. Pylori favors the prevention of Barrett's Esophagus, the bacterium is considered the main cause of active chronic gastritis and plays a relevant role in the development of gastric adenocarcinoma and of other gastroduodenal diseases.

Keywords: Helicobacter pylori, Barrett Esophagus, Association

Data de submissão: 06/02/2023.

Data de aprovação: 31/05/2023.

INTRODUÇÃO

O Esôfago de Barrett (EB) é uma patologia pré-maligna do esôfago na qual ocorre uma substituição do epitélio escamoso estratificado normal pelo epitélio colunar com presença de metaplasia intestinal^(1,2). Essa transformação ocorre após um longo período de agressão da mucosa esofágica pelo refluxo gastrointestinal e vem ganhando maior destaque no mundo ocidental pelo importante aumento do número de casos de adenocarcinoma esofágico (ADE) nas últimas décadas, tornando-se a quinta causa de morte relacionada com o câncer em nível mundial.^(3,4) O Esôfago de Barrett é tido como uma das principais complicações da Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE). Contudo, a literatura ainda não esclareceu por que somente um pequeno número de pacientes com DRGE desenvolve o esôfago de Barrett.⁽⁵⁾ O *Helicobacter Pylori* (HP) é um bacilo gram negativo comum do estômago que atinge mais da metade da população mundial e na maioria das pessoas a infecção é assintomática, no entanto é considerada a principal causa de gastrite crônica ativa e desempenha importante papel na úlcera péptica, bem como na gênese do adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT.⁽⁶⁾ Como o HP coloniza seletivamente o epitélio gástrico e está envolvido diretamente em uma série de doenças gastroduodenais⁽⁷⁾ teria relação direta do bacilo com o desenvolvimento do Barrett? A maioria dos artigos encontrados mostraram que a infecção pelo HP pode desempenhar um papel protetor no desenvolvimento do EB, porém diversos estudos relatam a infecção pelo HP como um fator de risco ambiental definitivo para o desenvolvimento do câncer gástrico. Portanto, mediante o exposto, o objetivo do presente estudo foi analisar por meio de uma revisão sistemática o papel do *Helicobacter Pylori* no desenvolvimento do Esôfago de Barrett.

MÉTODOS

Estratégias de Pesquisa: Foram analisados os mais relevantes estudos publicados originalmente na língua inglesa nos últimos 10 anos, tendo como referência a base de dados MedLine (National Library of Medicine). Foram selecionados ensaios clínicos e estudos observacionais. A estratégia de busca utilizou as seguintes combinações de palavras-chave: “*helicobacter pylori*” [ti] AND “barrett esophagus” [ti]. Para identificar os delineamentos dos estudos, foram empregados os seguintes termos: Observational Study, Randomized Controlled Trial, Clinical Trial e Humans. Para a seleção dos estudos foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão apresentados no Quadro 1. (Quadro 1- Critérios de Inclusão e Exclusão aplicados na seleção dos estudos).

RESULTADOS

Inicialmente foram identificados 51 estudos envolvendo a *Helicobacter Pylori* e Esôfago de Barrett. Contudo, após aplicação

dos filtros 10 years, foram encontrados 23 estudos. Após leitura dos artigos encontrados e exclusão pelos resumos, foram selecionados 09 artigos envolvendo a temática para análise e inclusão no escopo desta revisão. Na Tabela 1, iremos apresentar uma síntese dos trabalhos selecionados e revisados no presente estudo. (Tabela 1. Sumário dos estudos e seus principais resultados envolvendo a *Helicobacter Pylori* e Esôfago de Barrett)

DISCUSSÃO

O presente estudo se propôs realizar uma Revisão Sistemática para analisar o papel do *Helicobacter Pylori* no desenvolvimento do Esôfago de Barrett. A maioria dos artigos encontrados mostrou que a infecção pelo HP pode desempenhar um papel protetor no desenvolvimento do EB, porém é claro na literatura a influência do HP no desenvolvimento do câncer gástrico. Estudos, como o de Aghayeva *et al.* (2019)⁽¹²⁾, realizado no Azerbaijão, uma área de alta prevalência de infecção por HP e com baixas taxas de Câncer de Esôfago e seu precursor o EB, apontam não haver diferença significativa na prevalência do HP no grupo com EB e no grupo controle; 63,9% foram positivos para infecção por HP no grupo com EB e 61,7% dos casos controles. Os pesquisadores verificaram que nem a presença de esofagite erosiva, tampouco a altura do comprimento do epitélio glandular do EB e nem displasia estiveram associados à presença de infecção por HP. Em uma nação predominantemente caucasiana com alta prevalência de gastrite por HP, a presença de bactéria não foi inversamente associada à presença do EB. É bem claro na literatura que refluxo ácido no esôfago é um fator-chave para a patogênese da doença do refluxo gastroesofágico e no desenvolvimento da metaplasia intestinal. Abe *et al.* (2004)⁽⁵⁾, estudou a relação da infecção do HP com a secreção do ácido gástrico e assim investigou a prevalência da infecção por HP e secreção de ácido gástrico em pacientes japoneses com esofagite por refluxo, com ou sem EB. O estudo foi dividido em três grupos, grupo de esofagite por refluxo sem EB, grupo com EB de segmento curto e grupo de EB de segmento longo. A prevalência geral de infecção por HP no grupo de pacientes com esofagite por refluxo (24,1%) foi significativamente menor que no grupo controle (71,2%). A prevalência de infecção por HP no grupo dos pacientes com EB tendia a ser mais baixa do que no grupo com pacientes com esofagite por refluxo sem EB, especialmente nos pacientes com EB de segmento longo (EBSL) em comparação com o grupo esofagite por refluxo sem barrett. O valor do Teste endoscópico de Gastrina (TEG) do grupo de pacientes com esofagite por refluxo foi significativamente maior que o grupo controle. O valor de TEG nos pacientes com EB tendia a ser maior do que nos pacientes com esofagite por refluxo sem Barrett, mas a diferença não era estatisticamente significativa. Nenhuma diferença foi encontrada no valor de TGE entre os indivíduos controle e os pacientes com esofagite

por refluxo sem Barrett negativos para HP, mas foi significativamente maior nos pacientes com EB do que nos indivíduos controle ($p < 0,05$). Por outro lado, quando examinado os indivíduos positivos para HP o valor de TGE foi significativamente maior nos pacientes com esofagite por refluxo sem Barrett do que nos indivíduos controle ($p < 0,01$). A infecção por HP pode desempenhar um papel protetor no desenvolvimento do EB, especialmente no desenvolvimento do EB de segmento longo no Japão. A hipersecreção de ácido gástrico pode estar relacionada ao desenvolvimento do esôfago de Barrett, além da ausência de infecção por HP. ⁽⁵⁾ Eröss Bálint *et al.* (2018) ⁽¹³⁾, asseguram em estudo de metanálise extensa que há evidências adicionais de que a infecção por HP está associado a um risco reduzido de EB, independente da localização geográfica das populações estudadas. A infecção por HP está associada a um risco significativamente menor de EB displásico, não displásico e de segmento longo. Estudiosos como Rubenstein *et al.* (2014) ⁽¹⁴⁾, Usui *et al.* (2020) ¹⁵ e Corley *et al.* (2009) ⁽¹⁶⁾, afirmam que a infecção por HP, particularmente o genótipo *cagA* está associado inversamente ao EB. Observamos uma tendência para uma associação inversa com esofagite erosiva e EB, mas não com sintomas da DRGE. Os resultados são consistentes com a hipótese de que a colonização por HP protege contra o EB. O mesmo é ressaltado por Wang *et al.* (2018) ⁽¹¹⁾, que destaca uma associação inversa mais forte entre HP e EB observada entre os indivíduos com a cepa *CagA*. Os pesquisadores não encontraram evidências de interação entre relação cinturaquadril (RCQ), IMC, tabagismo e infecção por HP no risco do desenvolvimento do EB. Doorakkers *et al.* (2020) ⁽¹⁰⁾, em seu estudo de coorte de base populacional teve como objetivo testar a hipótese de que a erradicação do HP leva a riscos gradualmente aumentados de EB e adenocarcinoma de esôfago. O referido estudo não forneceu qualquer evidência de risco crescente de EB ou adenocarcinoma de esôfago ao longo do tempo após o tratamento de erradicação para o HP. Em contrapartida, Kountouras *et al.* (2015) ⁽¹⁷⁾, apontam para o fato de que, de acordo com vários estudos a infecção por HP pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do EB. Ele afirma que a infecção por HP eleva a superprodução de ácido clorídrico induzido pela Gastrina e contribui para a progressão neoplásica e 11 Barrett através da sinalização da via. Além disso, HP também tem um efeito pró-inflamatório que pode potencializar a referida progressão.

CONCLUSÃO

A maioria dos estudos encontrados mostrou que o *Helicobacter Pylori* pode desempenhar um papel protetor no desenvolvimento do Esôfago de Barrett, porém é clara, na literatura, a influência do *H. Pylori* no desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico e de outras doenças gastroduodenais.

REFERÊNCIAS

- Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013;19(34):5598-606.
- Thoguluva Chandrasekar V, Vennalaganti P, Sharma P. Manejo del esófago de Barrett: del tamizaje a los nuevos tratamientos. *Rev Gastroenterol México.* 2016;81(2):91-102.
- Sostres C, Lacarta P. Cribado de adenocarcinoma en el esófago de Barrett: ¿sí o no, cuándo y cómo? *Gastroenterología y Hepatología.* 2013;36(8):520-6.
- Artifon, E. L. A. et al. Diagnóstico e tratamento endoscópico do Esôfago de Barrett. *Endoscopia Digestiva Oncológica.* 2015;1:57-68.
- Abe Y, Ohara S, Koike T, Sekine H, Iijima K, Kawamura M, et al. The Prevalence of *Helicobacter Pylori* Infection and the Status of Gastric Acid Secretion in Patients with Barrett's Esophagus in Japan. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG [Internet].* 2014;99(7). Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2004/07000/The_Prevalence_of_Helicobacter_Pylori_Infection.7.aspx
- Coelho LGV, Trindade OR, Leão LA, Ribeiro HG, Freitas IS, Coelho MCF. Prospective study for validation of a single protocol for the 13C-urea breath test using two different devices in the diagnosis of *H. Pylori* infection. *Arq Gastroenterol.* 2019;56(2):197-201.
- Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kim Y-I, Kook M-C, Park B, et al. Family History of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Treatment. *N Engl J Med.* 2020;382(5):427-36.
- Vinagre RMDF, Vinagre IDF, Vilar-e-Silva A, Fecury AA, Martins LC. *Helicobacter pylori* infection and immune profile of patients with different gastroduodenal diseases. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(2):122-7.
- Fischbach LA, Graham DY, Kramer JR, Rugge M, Verstovsek G, Parente P, et al. Association between *Helicobacter pylori* and Barrett's Esophagus: A casecontrol study. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(3):357-68.
- Doorakkers E, Lagergren J, Santoni G, Engstrand L, Brusselaers N. *Helicobacter pylori* eradication treatment and the risk of Barrett's esophagus and esophageal adenocarcinoma. *Helicobacter [Internet].* 2020;25(3):e12688. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12688>
- Wang Z, Shaheen NJ, Whiteman DC, Anderson LA, Vaughan TL, Corley DA, et al. *Helicobacter pylori* Infection Is Associated With Reduced Risk of Barrett's Esophagus: An Analysis of the Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium. *Off J Am Coll Gastroenterol | ACG [Internet].* 2018;113(8). Available from: https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2018/08000/Helicobacter_pylori_Infection_Is_Associated_With.13.aspx
- Aghayeva S, Mara KC, Katzka DA. The impact of *Helicobacter pylori* on the presence of Barrett's esophagus in Azerbaijan, a high-prevalence area of infection. *Dis Esophagus [Internet].* 2019;32(11). Available from: <https://doi.org/10.1093/dote/doz053>

-
13. Erőss B, Farkas N, Vincze Á, Tinusz B, Szapáry L, Garami A, et al. Helicobacter pylori infection reduces the risk of Barrett's esophagus: A metaanalysis and systematic review. *Helicobacter* [Internet]. 2018;23(4):e12504. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/hel.12504>
 14. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, et al. Association Between Helicobacter pylori and Barrett's Esophagus, Erosive Esophagitis, and Gastroesophageal Reflux Symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014 Feb 1;12(2):239-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.08.029>
 15. Usui G, Sato H, Shinozaki T, Jinno T, Fujibayashi K, Ishii K, et al. Association between Helicobacter pylori Infection and Short-segment/Long-segment Barrett's Esophagus in a Japanese Population: A Large Cross-Sectional Study. *J Clin Gastroenterol*. 2020;54(5):439-44.
 16. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. Helicobacter Pylori Infection and the Risk of Barrett's Oesophagus: A Community-Based Study. *NIH Public Access*. 2009;57(6):727-33.
 17. Kountouras J, Zavos C, Polyzos SA, Katsinelos P. Helicobacter pylori infection and gastroesophageal reflux disease - Barrett's esophagus sequence "dilemma". *Ann Gastroenterol*. 2015;28(1):153.
 18. Degiovani M, Ribas CAPM, Czeczko NG, Parada AA, Fronchetti J de A, Malafaia O. Is there a relation between helicobacter pylori and intestinal metaplasia in short column epithelization up to 10 mm in the distal esophagus? *Arq Bras Cir Dig*. 2019;32(4):27-31.