

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE MEDICINA**

ABADIA GILDA BUSO MATOSO

**SOROPREVALÊNCIA DE *Helicobacter pylori* EM PACIENTES COM
ADENOMAS DE CÓLON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Professor Dr. Augusto Diogo Filho.

**UBERLÂNDIA
2007**

ABADIA GILDA BUSO MATOSO

**SOROPREVALÊNCIA DE *Helicobacter pylori* EM PACIENTES COM
ADENOMAS DE CÓLON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Professor Dr. Augusto Diogo Filho.

Uberlândia

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

- M433s Matoso, Abadia Gilda Buso, 1970-
 Soroprevalência de *Helicobacter pylori* em pacientes com adenomas
 de cólon / Abadia Gilda Buso Matoso. - 2007.
 92 f. : il.
- Orientador: Augusto Diogo Filho.
 Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Uberlândia, Pro-
 grama de Pós-Graduação em Ciências da Saúde.
 Inclui bibliografia.
1. Cólon (Anatomia) - Tumores - Teses. 2. *Helicobacter pylori* - Teses.
 I. Diogo Filho, Augusto. II. Universidade Federal de Uberlândia. Progra-
 ma de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU: 616.348-006

ABADIA GILDA BUSO MATOSO

**SOROPREVALÊNCIA DE *Helicobacter pylori* EM PACIENTES COM
ADENOMAS DE CÓLON**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia como parte das exigências para obtenção do título de Mestre.

Uberlândia, de dezembro de 2007.

Banca Examinadora:

Orientador: Prof. Dr. Augusto Diogo Filho

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Dr. Augusto Diogo Filho, amigo e mestre, que soube conduzir a realização dessa pesquisa com o rigor e critério de professor e pesquisador, mas com a compreensão e a colaboração de amigo.

Aos meus colaboradores Haroldo Luis Oliva Gomes Rocha, Débora Miranda Diogo e Priscila Miranda Diogo sem os quais eu não teria conseguido concluir essa tarefa.

Ao Prof. Dr. Orlando César Mantese que não mediu esforços para apoiar as atividades acadêmicas e as pesquisas científicas.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Marques de Oliveira, colega de trabalho e amigo, pelo exemplo de dedicação e rigor em pesquisa científica além de ética e sensibilidade no exercício da Gastroenterologia.

Ao Prof. Dr. Miguel Tannus Jorge pela dedicação à Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Aos funcionários do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia: Hélio Alves Santos, Clésio Lázaro Rosa, Enivaldo Donizete Tavares, Marizete Maria Lima Guimarães, Simone Nunes Pereira, Rosilene Ferreira, Rosângela Ferreira Barbosa, Maria Aparecida dos Santos, Edna dos Santos Mendonça, Carmem Lúcia Barbosa, Luiz Cláudio Loureiro, Cleosomar Ribeiro da Costa, Célia Alice S. Santos e Luzia do Carmo Pereira. A colaboração e dedicação dessas pessoas foi essencial para a realização dessa pesquisa

Aos meus filhos Mariana e Alexandre, motivação maior para todas as minhas realizações.

Ao meu esposo Daniel pelo incentivo, compreensão e paciência.

Aos meus pais pelo apoio incondicional e pela colaboração silenciosa e imprescindível.

“Mestre não é quem ensina,
mas quem, de repente,
aprende.”

(Guimarães Rosa)

RESUMO

O *Helicobacter pylori* é fator de risco para a gastrite crônica, úlcera gastroduodenal e câncer gástrico. A associação entre esta infecção e as neoplasias de cólon tem sido motivo de investigações recentes, porém, com resultados controversos. Foi objetivo deste estudo avaliar a prevalência da infecção pelo *H. pylori* em pacientes com adenomas colônicos e naqueles com cólons normais à colonoscopia. Após as colonoscopias, os indivíduos foram distribuídos em dois grupos: pacientes portadores de adenomas de cólon (casos) e pacientes com cólons normais (controles), pareados por idade e sexo. Em ambos os grupos, realizou-se dosagem sérica de IgG contra o *H. pylori* através de ensaio imunométrico quimioluminescente em fase sólida. Os dados foram analisados pelo teste do qui-quadrado. Foram 94 casos e 94 controles, 30 homens e 64 mulheres em cada grupo. A idade média dos casos e controles foi de $59,79 \pm 12,25$ anos e $58,98 \pm 11,55$ anos, respectivamente. A sorologia para *H. pylori* foi positiva em 66 (70,21%) casos e em 51 (54,25%) controles, diferença significativa ($p=0,024$). O “odds ratio” foi de 1,98 (CI 95%, 0,82 – 3,15). A soroprevalência de *H. pylori* em casos e controles de acordo com o sexo, tipo histológico e localização das lesões no cólon somente apresentou diferença significativa entre as mulheres ($p=0,030$), pacientes com adenomas tubulares ($p=0,030$) e naqueles com adenomas distais ($p=0,038$). Não houve diferença significativa entre a soroprevalência de *H. pylori* em casos e controles quando os pacientes foram separados por idade (até 60 anos e acima de 60 anos). Conclui-se que há associação positiva entre a infecção pelo *H. pylori* e os adenomas colônicos. Essa relação foi mais evidente em mulheres, em adenomas tubulares e de localização colônica distal.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Adenomas cólon. Seroprevalence.

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a risk factor for chronic gastritis, gastroduodenal ulcer and gastric cancer. The association between this infection and colon neoplasia has been the reason for recent investigations which have produced controversial results. The objective of this study was to evaluate the prevalence of *H. pylori* infection in patients with colonic adenomas and also in patients whose colonoscopy exams were normal. After colonoscopy, the individuals were distributed into two groups: patients with colon adenomas (cases) and patients whose colons were normal (controls). The groups were similar regarding age and gender. The individuals of both groups were subjected to a dosage of IgG antibody against *H. pylori*. The dosage was applied according to the solid phase, chemiluminescent immunometric assay. The chi-square test was used to analyze the data. There were 30 men and 64 women in each group (94 cases and 94 controls). The mean age of the cases was 59.79 ± 12.25 years and that of the controls was 58.98 ± 11.55 years. The *H. pylori* serology was positive for 66 (70.21%) of the cases and for 51 (54.25%) of the controls. There was a significant difference ($p=0.024$). The odds ratio was 1.98 (CI 95%, 0.82 – 3.15). The prevalence of *H. pylori* in cases and controls according to gender, histological type and location of the colon lesions showed a significant difference only among women ($p=0.030$), among patients with tubular adenomas ($p=0.030$), and in those with distal adenomas ($p=0.038$). In until sixty-years old patients and in older it was observed a bigger *H. pylori* seroprevalence compared to control group, but with no significant difference ($p=0.068$ e $p=0.161$, respectively). It was concluded that there is a positive association between *H. pylori* infection and colonic adenomas. This association is more evident in women, especially for tubular adenomas and distal colonic location.

Keywords: *Helicobacter pylori*. Colon Adenomas. Seroprevalence.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	<i>Helicobacter pylori</i>	12
2.1.1	HISTÓRICO	12
2.1.2	CARACTERÍSTICAS DA BACTÉRIA E RESERVATÓRIO.....	13
2.1.3	FORMAS DE TRANSMISSÃO	14
2.1.3.1	<i>Transmissão pela via fecal-oral</i>	14
2.1.3.2	<i>Transmissão pela via oral</i>	15
2.1.3.3	<i>Transmissão pela via gastro-oral</i>	15
2.1.4	EIDEMIOLOGIA.....	16
2.1.5	PATOGÊNESE.....	17
2.1.6	MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	22
2.1.6.1	<i>Métodos invasivos</i>	22
2.1.6.1.1	Histologia.....	22
2.1.6.1.2	Teste respiratório da uréase.....	23
2.1.6.1.3	Cultura.....	23
2.1.6.1.4	Técnicas de biologia molecular.....	24
2.1.6.2	<i>Métodos não invasivos</i>	24
2.1.6.2.1	Testes sorológicos.....	24
2.1.6.2.2	Teste respiratório.....	25
2.1.6.2.3	Teste do antígeno fecal.....	25
2.1.7	<i>Helicobacter pylori</i> E DOENÇAS DO APARELHO DIGESTÓRIO.....	26
2.1.8	<i>Helicobacter pylori</i> E DOENÇAS FORA DO APARELHO DIGESTÓRIO..	28
2.2	<i>Pólipos de cólon</i>	29
2.2.1	DEFINIÇÕES	29
2.2.2	EPIDEMIOLOGIA.....	30
2.2.3	PATOGÊNESE	31
2.2.4	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	32
2.2.5	DIAGNÓSTICO	33

3	OBJETIVOS.....	35
3.1	<i>Objetivo principal.....</i>	35
3.2	<i>Objetivos secundários.....</i>	35
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	36
4.1	<i>Definição dos casos.....</i>	36
4.2	<i>Definição dos controles.....</i>	37
4.3	<i>Entrevista com os pacientes.....</i>	37
4.4	<i>Exame sorológico.....</i>	37
4.5	<i>Análise estatística.....</i>	38
5	RESULTADOS.....	39
6	DISCUSSÃO	43
7	CONCLUSÕES	48
	REFERÊNCIAS	49
	APÊNDICES.....	65

1 INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram negativa, curva ou espiralada, poliflagelada que pode colonizar o estômago humano (1, 2).

Foi identificado e descrito, primeiramente, por Warren e Marshal, na Austrália em 1983. Nesta ocasião esses autores conseguiram descrever a associação entre a infecção pelo *H. pylori* e doenças pépticas como a gastrite crônica e a úlcera gastroduodenal (3, 4).

A principal via de transmissão dessa bactéria é a oral, por meio do contato interpessoal (5). Dentre os fatores de risco para a infecção pelo *H. pylori* destaca-se o baixo nível sócio-econômico e a idade (6). A prevalência é elevada nas populações dos países em desenvolvimento, podendo atingir níveis acima de 80% em algumas regiões (7). No Brasil, os estudos epidemiológicos são regionais. Em adultos há relatos de prevalência de 66,5 % em São Paulo (6), 64,3% em Belo Horizonte (8), 68,2% em doadores de sangue do Nordeste (9) e mais de 80% em regiões do Nordeste e Mato Grosso onde a carência de saneamento básico é maior (10, 11). Em Uberlândia, Minas Gerais, verificaram-se prevalências de 56, 3% em indivíduos com idade até 50 anos e 78,8% naqueles acima dessa idade (12).

Nos indivíduos colonizados pelo *H. pylori* ocorre inflamação crônica da mucosa gástrica e, em 10 a 20% destes, ocorre doença ulcerosa péptica ou neoplasia gástrica (13). Isso é determinado por fatores de virulência específicos de algumas cepas da bactéria além de complexa interação entre o hospedeiro, o meio ambiente e o microorganismo (14).

Os principais fatores de virulência associados ao *H. pylori* são as citocinas CagA e VacA, codificadas pelos genes *cagA* e *vacA*, respectivamente. O principal mecanismo patogênico destas citocinas parece ser a ativação de resposta imuno-inflamatória das células gástricas do hospedeiro. CagA e VacA estimulam a produção, pela célula mucosa, de Interleucina 8 (IL 8) e Interleucina 1 β (IL 1 β) que são quimiotáticas para neutrófilos e desencadeiam a cascata inflamatória (15). Essas citocinas do *H. pylori* promovem ainda a ativação do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α) e de fatores de crescimento celular (16).

O *H. pylori*, no estômago, proporciona ainda aumento da concentração sérica da gastrina (17). A hipergastrinemia tem dois efeitos principais: aumento da secreção ácida pelas células parietais e hiperproliferação das células da mucosa do trato gastrointestinal. (18).

As citocinas inflamatórias e a hipergastrinemia geram uma hiperatividade da enzima ciclooxigenase 2 (COX2) com aumento da produção de prostaglandina E2 (PGE2) (19). A

PGE2 leva a proliferação celular da mucosa, aumento da angiogênese, redução de apoptose e aumento da mutagênese (18).

Como descrito, o mecanismo fisiopatológico da infecção pelo *H. pylori* é principalmente mediado por resposta inflamatória e hormonal. Dessa forma, sua participação etiopatogênica está bem definida na gastrite crônica, na úlcera gastroduodenal, no câncer gástrico e no linfoma tipo MALT do estômago (13). Tem sido descrito, ainda, como fator de risco para várias doenças fora do aparelho digestório como aterosclerose, púrpura trombocitopênica idiopática, anemia por deficiência de ferro, urticária crônica, enxaqueca e outras (20).

A observação de que a infecção crônica pelo *H. pylori* promove hipergastrinemia e que neoplasias do cólon também cursam com aumento da gastrina sérica motivou vários autores a avaliarem a possível associação entre a bactéria e os adenomas e adenocarcinomas do intestino grosso. Alguns estudos epidemiológicos mostraram maior prevalência de adenomas e/ou adenocarcinomas em pacientes infectados pelo *H. pylori* (21, 22, 23, 24, 25). Outras pesquisas encontraram associação específica entre a prevalência da infecção pela cepa CagA do *H. pylori* e o câncer colorretal (26, 27).

Essa associação é, no entanto, controversa porque alguns pesquisadores não encontraram nenhuma relação entre os adenomas e/ou adenocarcinomas de cólon e a infecção pelo *H. pylori* (28, 29, 30, 31, 32, 33, 34).

Em estudo de meta-análise sobre o assunto, sugeriu-se a possibilidade de pequeno aumento no risco de câncer colorretal devido a infecção pelo *H. pylori*. Porém não considerou esse resultado como definitivo e sugeriu que novas avaliações fossem necessárias para maior compreensão dessa associação (35).

Faltam, em nosso meio, pesquisas sobre a associação entre o *H. pylori* e os pólipos colônicos.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 *Helicobacter. pylori*

2.1.1 HISTÓRICO

Os primeiros relatos da presença de bactérias espiraladas no estômago humano foram feitos em 1896 (36) e em 1906 esses microorganismos foram descritos em pacientes com carcinoma gástrico (37).

Em 1932, foi realizado um estudo microscópico de 60 peças de ressecção gástrica das quais 42 eram úlceras gastroduodenais benignas e dezoito eram úlceras neoplásicas. Foram detectadas bactérias em 2/3 das peças de úlceras benignas e em todos os casos de malignidade(38).

Em 1954, em avaliação de 1180 fragmentos de biópsias gástricas em pacientes com e sem doenças digestivas e não se encontrou nenhuma bactéria espiralada. Foi formulada a hipótese de que as bactérias descritas anteriormente pudessem representar contaminação em peças cirúrgicas ou de autópsias sem significado fisiopatológico (39).

Novos estudos só foram então realizados em 1975, nos quais foram avaliadas, por microscopia óptica e eletrônica, fragmentos de mucosa do estômago de pacientes com úlcera gástrica. Observaram-se bactérias localizadas profundamente no muco que recobre a mucosa gástrica além de migração de leucócitos polimorfonucleares através do epitélio gástrico. A hipótese era de que tais bactérias pertencessem ao grupo *Pseudomonas* e que pudessem estar associadas a gastrite crônica e a recorrência da úlcera gástrica (40).

Em 1983 Warren e Marshall descreveram, quase que simultaneamente, a presença de uma bactéria espiralada (forma de S) em íntimo contato com o epitélio gástrico (3,4). Esse microorganismo era semelhante ao *Campylobacter jejuni* e Warren sugeriu sua associação com a gastrite crônica ativa, com a úlcera péptica gastroduodenal e com tumor de estômago (3). Marshall, na mesma ocasião, conseguiu cultivar essa bactéria em meio de cultura utilizado para crescimento do *Campylobacter* (4).

Em 1984 em publicação conjunta Warren e Marshall referem que a bactéria descrita apresenta quatro flagelos com morfologia diferente daquela dos flagelos do *Campylobacter* e

que o nome mais adequado para o microorganismo seria “*Campylobacter pyloridis*” para definir também o local onde preferencialmente era encontrado (1). Nesse mesmo ano, estudos da Inglaterra descreveram o achado da bactéria no antro gástrico (41) e, na Holanda, foi relatada a presença de urease no microorganismo (42). Na mesma época foram detectados anticorpos anti-*Campylobacter* em paciente infectados (43).

Para definir a associação da bactéria com a gastrite crônica ativa cumprindo os postulados de Koch, Marshall desenvolveu um inusitado experimento: submeteu-se a um primeiro exame endoscópico com biópsia gástrica para confirmar normalidade de mucosa e, a seguir ingeriu 30 ml da cultura da bactéria isolada associado a 400 mg de cimetidina. No sétimo dia apresentou náuseas, vômitos e desconforto epigástrico. No décimo dia, após novo exame endoscópico com biópsia gástrica o estudo histológico revelou gastrite e na cultura tecidual isolou-se *Campylobacter*. Marshall se automedicou com sal de bismuto associado a metronidazol por quatorze dias e apresentou melhora completa dos sintomas. Sua terceira endoscopia digestiva, um mês depois, mostrou completa normalidade histológica sem crescimento de bactéria em cultura tecidual. Estavam cumpridos os postulados de Koch (44).

A bactéria descrita apresentava diferenças importantes em relação ao gênero *Campylobacter* como, por exemplo, o número de flagelos, a síntese de urease e algumas características específicas do RNA. Com base nestas informações o microbiologista Goodwin, sugeriu a mudança do nome *Campylobacter pyloridis* para *Helicobacter pylori*. Esse nome permanece aceito pela comunidade científica mundial até os dias atuais (45).

Devido à relevância de suas pesquisas Warren e Marshall foram contemplados com o Prêmio Nobel de Medicina em 2005 (46).

2.1.2 CARACTERÍSTICAS DA BACTÉRIA E RESERVATÓRIO

O *H. pylori* é um bacilo gram negativo, curvo ou espiralado, unipolar e poliflagelado, com extremidades arredondadas e rombas, medindo 0,5 a 1µm de largura e 2,5 a 4µm de comprimento. Na micrografia eletrônica ele apresenta membrana lisa e usualmente um a seis flagelos embainhados que saem de um dos polos do bacilo, medem cerca de 2,5µm de comprimento e lhe conferem bastante motilidade. Microbiologicamente a bactéria foi descrita como oxidase positiva, catalase positiva, indol negativa, nitrato negativa, urease negativa e não fermentadora de glicose (1).

O único reservatório da bactéria reconhecido de forma inequívoca é o estômago humano, e até o momento nenhum outro hospedeiro foi identificado de forma consistente (2). Alguns trabalhos têm demonstrado que gatos e cães domésticos, porcos e bois são frequentemente colonizados por outras bactérias do gênero *Helicobacter*, denominadas coletivamente como *Helicobacter heilmannii* (47). Algumas dessas cepas podem, eventualmente, colonizar o estômago humano (48). Por outro lado, também já se conseguiu detectar a presença de cepas de *H. pylori* em estômagos de gatos, primatas não humanos e porcos mantidos em ambiente de laboratório de pesquisa (49).

2.1.3 FORMAS DE TRANSMISSÃO

A transmissão do *H. pylori* pode ocorrer pelas vias fecal-oral, oral-oral ou gastro-oral. Apesar das múltiplas pesquisas sobre as formas de transmissão ainda há dúvidas sobre qual delas é a principal e também não se sabe quais os fatores determinam que alguns indivíduos sejam contaminados, enquanto outros, apesar de expostos ao patógeno, não se contaminam (50).

Apesar disso, foi sugerido que a principal via de transmissão é a oral, por meio do contato interpessoal (5).

2.1.3.1 Transmissão pela via fecal-oral

O *H. pylori* pode ser detectado nas fezes por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) e cultura. No laboratório, a bactéria sobrevive até uma semana em água, não se conhecendo bem, entretanto, a sua viabilidade no meio ambiente (51). O *H. pylori* pode ser identificado em fontes ambientais de água e, inclusive, foram isoladas bactérias viáveis em água poluída (52).

A curva de prevalência da hepatite A relacionada à idade é considerada um marcador para a transmissão de agentes infecciosos por contaminação fecal-oral. Enquanto alguns estudos não demonstram paralelismo entre os perfis das curvas de prevalência do *H. pylori* e

da hepatite A (53) e da giardíase, outros afirmam tal correlação (54). No Brasil, em Salvador, houve associação entre a infecção pelo *H. pylori* e a giardíase em crianças (54).

No Japão, um estudo comparou cepas de *H. pylori* encontradas na água de um poço com aquelas encontradas nas famílias que consumiam tal água. As cepas eram semelhantes e foi sugerido que a água tenha sido o veículo de transmissão da bactéria (55).

2.1.3.2 Transmissão pela via oral

A cavidade bucal pode ser colonizada pelo *H. pylori* em decorrência do refluxo de conteúdo gástrico. A bactéria coloniza a placa dentária e a saliva (52, 56).

Na África, o hábito das mães de pré-mastigar os alimentos antes de oferecer a seus filhos parece ser importante fator de risco para a infecção pelo *H. pylori* (5).

Nos países desenvolvidos e naqueles em desenvolvimento, mas com condições sanitárias adequadas, a transmissão parece ser essencialmente por meio do contato interpessoal, através da via oral-oral (5).

2.1.3.3 Transmissão pela via gastro-oral

A possibilidade de transmissão por contato com secreção gástrica foi mostrada em um estudo americano no qual o *H. pylori* foi detectado, por reação de polimerase em cadeia (PCR) e de cultura, na saliva de pacientes infectados antes e após vômito induzido. O índice de culturas positivas na saliva foi significativamente maior após os vômitos (57).

A transmissão do *H. pylori* por intermédio de endoscópios e pinças de biópsias inadequadamente esterilizadas também está bem documentada (58).

Recente estudo brasileiro mostrou maior prevalência de *H. pylori* em pacientes previamente submetidos à endoscopia digestiva alta (6).

2.1.4 EPIDEMIOLOGIA

O *H. pylori* infecta, aproximadamente, 50% da população mundial (59). Apesar disso, menos de 20% dos indivíduos colonizados desenvolvem alguma úlcera péptica gastroduodenal ou neoplasia gástrica (60). Em decorrência das suas características epidemiológicas e patogênicas essa bactéria é hoje considerada um problema de saúde pública mundial (61).

A maior prevalência do *H. pylori* é determinada basicamente pelas baixas condições de higiene e nível sócioeconômico da comunidade (8, 62). Portanto a infecção é menos prevalente em países desenvolvidos onde, apresenta queda significativa de prevalência nos últimos anos (63,64). Contrariamente, nos países em desenvolvimento e nos subdesenvolvidos, a prevalência continua alta, tanto em crianças como em adultos, não se observando a queda referida nos países desenvolvidos (65).

A infecção humana pelo *H. pylori* é, quase sempre, adquirida precocemente na infância e se perpetua por toda a vida. Observa-se, portanto, aumento da prevalência da infecção nas faixas etárias subseqüentes (66). A eliminação do *H. pylori* na infância é um fenômeno possível em decorrência da utilização de antibióticos para tratar outras infecções. Nos adultos isso habitualmente não ocorre, a menos que se utilize terapia específica anti-*H. pylori* (67).

Estudos em países desenvolvidos indicam que a prevalência do *H. pylori* é muito baixa na infância, em geral inferior a 10% até os dez anos de idade e menor que 50% na população adulta (66). Dados dos Estados Unidos apontam para uma prevalência de 24% em crianças até dezesseis anos (66) e de cerca de 30% em adultos de vinte anos a 70 anos (68). No Reino Unido a prevalência é de 27,6% na população adulta (69) e na Suécia um estudo mostrou 16% de prevalência em crianças de dez anos a doze anos (70). Nesses países desenvolvidos a taxa de aquisição anual varia de 0,1% a 1,1% ao ano na população adulta (68), podendo alcançar até 2% ao ano em crianças (71).

Nos países subdesenvolvidos e em desenvolvimento a contaminação humana tem início a partir dos primeiros meses de vida e a taxa de aquisição anual na população infantil é extremamente elevada, podendo alcançar 4% a 5 %. Entre os adultos essa taxa parece ser um pouco menor, em torno de 1% ao ano (71). Tendo em vista esses dados, a prevalência nesses países é muito elevada podendo atingir até 50% das crianças e chegando até 80% ou mais da população acima de dez anos de idade (72).

No Brasil um estudo recente de Parente e colaboradores compararam a prevalência da infecção pelo *H. pylori* em crianças de alto e baixo nível sócioeconômico que viviam em bairros vizinhos na cidade de Terezina. Crianças de cinco anos a seis anos de idade com níveis socioeconômicos alto e baixo apresentaram prevalências de infecção por *H. pylori* de 17,4% e 70% respectivamente (65). Os estudos epidemiológicos brasileiros são, no entanto, regionais. Zaterka e colaboradores realizaram estudo com 993 doadores de sangue em São Paulo e encontraram prevalência de *H. pylori* de 66,5%. Esse valor não variou de acordo com o sexo nem com a origem de migração de diferentes regiões do Brasil. A prevalência aumentou de forma proporcional à idade dos indivíduos. Também foi maior em não brancos, naqueles que haviam se submetido a exame endoscópico prévio e nos de menor nível sócio econômico cultural (6). Há relatos de prevalência de 64,3% em adultos de Belo Horizonte (8) e mais de 80% no Nordeste e no Mato Grosso onde a carência de saneamento básico é maior (10,11). Em Uberlândia, Minas Gerais, verificaram-se prevalências de 56, 3% em indivíduos com idade até 50 anos e 78,8% em aqueles acima dessa idade (12).

A elevada prevalência de *H. pylori* entre os adultos dos países subdesenvolvidos é considerada uma das razões para explicar a alta incidência encontrada entre as crianças desses países. Admite-se que as condições de vida nestas comunidades propiciem o maior contato entre as pessoas, facilitando a transmissão inter humana do *H. pylori*. É estabelecido, portanto, um círculo vicioso, no qual a elevada taxa de aquisição da bactéria na infância determina um progressivo aumento da prevalência nas idades subseqüentes, culminando em níveis elevados entre a população adulta que, por seu turno, favorece maior probabilidade de contaminação de crianças (73).

2.1.5 PATOGÊNESE

O *H. pylori* é reconhecido como um dos fatores etiopatogênicos da inflamação crônica da mucosa gástrica e de úlcera péptica gastroduodenal. Além disso, é importante fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias gástricas tanto adenocarcinoma quanto linfoma (74). Em 1994 a Organização Mundial de Saúde classificou o *H. pylori* como carcinógeno do tipo 1 (14).

Em todos os indivíduos colonizados o *H. pylori* causa inflamação crônica da mucosa e 10% a 20% destes desenvolvem alguma doença ulcerosa péptica ou neoplasias gástricas (13).

Isso é determinado por fatores de virulência específicos de algumas cepas da bactéria além de complexa interação entre o hospedeiro, o meio ambiente e o microorganismo (14). A figura 1 esquematiza a fisiopatologia do *H. pylori* na doença ulcerosa péptica e no câncer gástrico.

A colonização da mucosa gástrica pelo *H. pylori* depende de sua penetração, de seu ajuste ao meio e de sua aderência às células do estômago. Para a penetração, sua forma espiralada com múltiplos flagelos lhe proporciona grande motilidade impedindo que seja eliminado pelos movimentos peristálticos (75). O ajuste ao meio se faz através da produção de urease que hidroliza a uréia do muco gástrico em dióxido de carbono e amônia que tampona a acidez, aumentando o pH no nicho da bactéria. O *H. pylori* produz catalase que o protege contra os efeitos danosos dos metabólitos do peróxido de oxigênio produzidos pelos neutrófilos. A adesão às células alvo é evento importante na patogênese do *H. pylori*. BabA (*blood group antigen binding*) é uma adesina de membrana codificada por um gen babA2 de uma cepa específica do *H. pylori* que se liga fortemente a receptores epiteliais da célula gástrica sendo os antígenos dos grupos sanguíneos do sistema ABO de Lewis os mais conhecidos. Indivíduos colonizados por cepas BabA tem maior risco para o desenvolvimento do câncer gástrico (76).

Os principais fatores de virulência do *H. pylori* são a ilha de patogenicidade cagA (cag-PAI), a citotocina vacuolizante codificada pelo gen vacA e a já citada adesina BabA codificada pelo gen babA2 (15).

A ilha de patogenicidade cag (cag-PAI) é uma região do cromossoma do *H. pylori* completamente diferente do restante do seu genoma e que está presente em cerca de 60% a 70% das cepas da bactéria (14). A ilha contém 31 genes que codificam os fatores de virulência. O gen cagA, apesar de mais conhecido, é apenas um deles. A cag-PAI codifica o chamado sistema de secreção tipo IV (TFSS) capaz de injetar a citotoxina CagA e peptidoglicanos no interior das células da mucosa gástrica (16). Após a fosforilação, a proteína CagA interage com diversas moléculas sinalizadoras do hospedeiro, entre elas a fosfatase eucariótica SHP-2 induzindo uma transformação fenotípica da célula (16). Dessa forma podem ocorrer hiperproliferação celular, alteração do ritmo de apoptose e liberação de citocinas responsáveis pelo desencadeamento do processo inflamatório mediado por linfócitos e macrófagos (15).

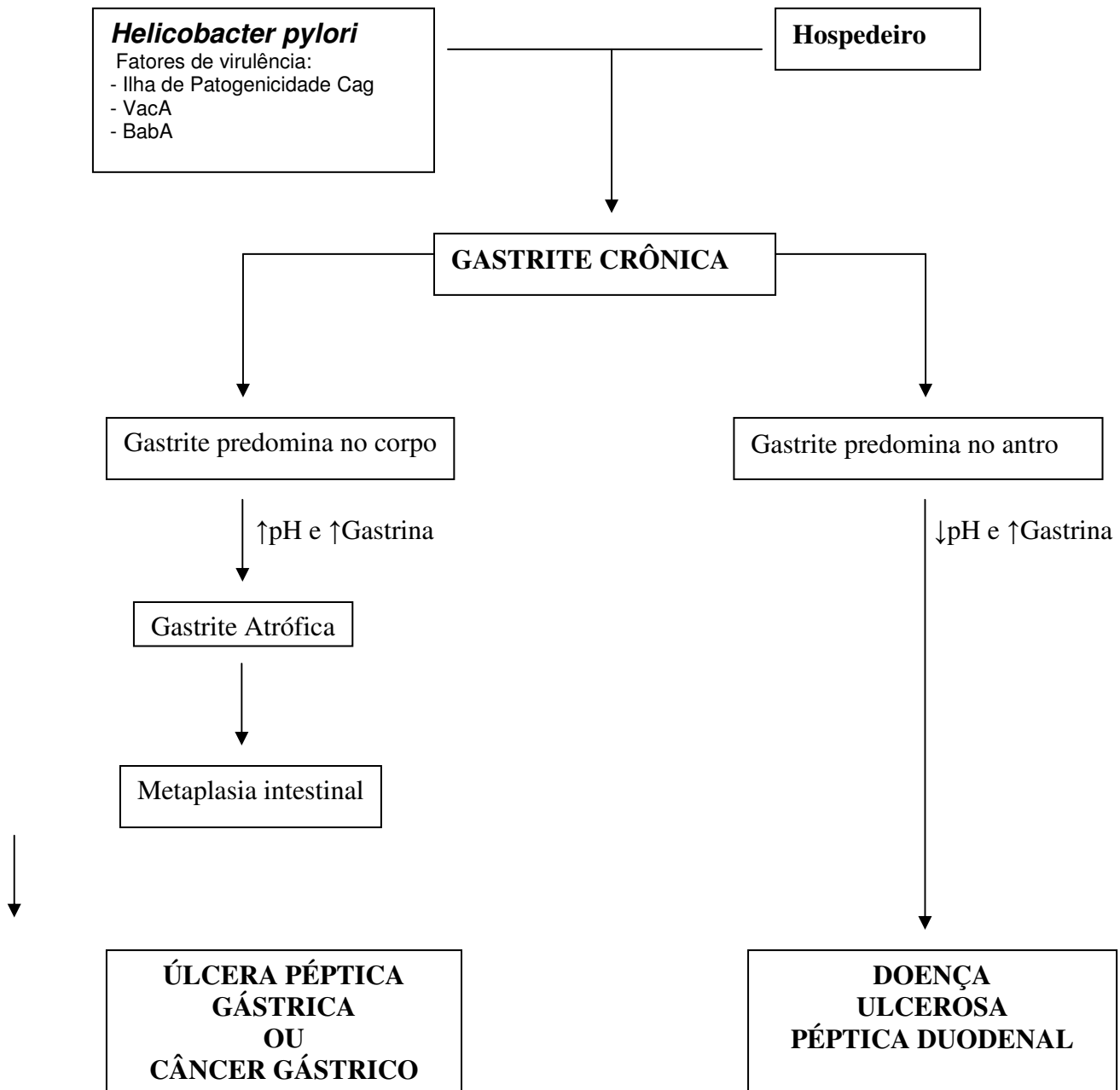


FIGURA 1 - Patogênese da infecção pelo *Helicobacter pylori* na gastrite crônica, na doença ulcerosa péptica e no câncer gástrico.

Aproximadamente metade das cepas de *H. pylori* produz uma citocina vacuolizante (VacA), que penetra na célula epitelial da mucosa gástrica e tem um efeito vacuolizante e destrutivo sobre estas células mas também reduz apoptose, afeta a apresentação de antígeno pelo linfócito B, inibe a proliferação e ativação dos linfócitos T e modula a resposta de citocinas mediadas por células T (77).

O principal mecanismo patogênico das citocinas CagA e VacA parece ser a ativação de resposta imuno-inflamatória pelas células gástricas do hospedeiro. CagA e VacA estimulam a produção, pela célula mucosa, de Interleucina 8 e Interleucina 1 β , que são quimiotáticas para neutrófilos e desencadeiam a cascata inflamatória (15). Estas citocinas promovem ainda a ativação do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF α) e de fatores de crescimento celular (16).

A colonização gástrica pelo *H. pylori* induz uma exuberante resposta humoral sistêmica e local contra vários antígenos da bactéria. São produzidas principalmente Imunoglobulinas G, A e M. Esta reação, porém, é ineficaz para a eliminação do microorganismo (13).

O *H. pylori* produz também fosfolipase C, protease e lipase que degradam o muco e lesam a membrana lipoprotéica das células epiteliais (78).

A infecção pelo *H. pylori* altera também o perfil de secreção ácida do hospedeiro. Indivíduos que desenvolvem gastrite crônica antral são normo ou hipersecretores de ácido ao passo que indivíduos com inflamação extensa do antro e corpo gástrico são hiposecretores de ácido. Estes últimos são mais propensos a atrofia, displasia e neoplasias gástricas (15).

A colonização gástrica pelo *H. pylori* leva, ainda, a aumento da concentração sérica da gastrina e do pepsinogênio. A erradicação da bactéria faz com que a gastrinemia retorne ao normal (17). A hipergastrinemia é resultado da hiperamonemia, da produção de citocinas pró-inflamatórias e da supressão, pela bactéria, das células D (18). O aumento da gastrina tem dois efeitos principais: aumento da secreção ácida pelas células parietais e hiperproliferação das células da mucosa do trato digestório (18).

As citocinas inflamatórias e a hipergastrinemia geram também uma hiperatividade da enzima ciclooxigenase 2 (COX2) com aumento da produção de prostaglandina E2 (PGE2) (19). A PGE2 leva a proliferação celular da mucosa, aumento da angiogênese, redução de apoptose e aumento da mutagênese (18). A figura 2 esquematiza a fisiopatologia do *H. pylori* na carcinogênese gástrica.

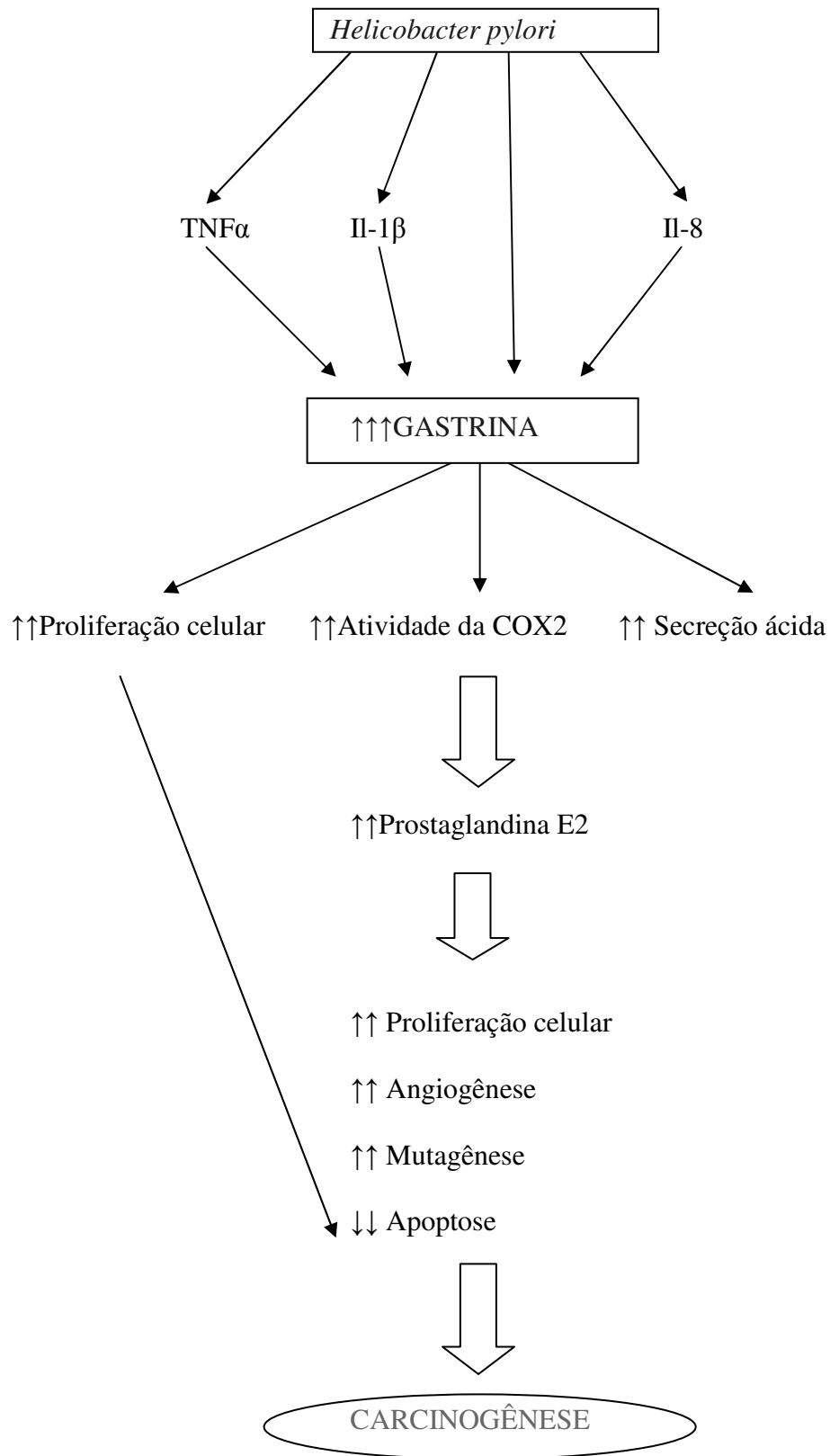


Figura 2 - Patogênese da infecção pelo *Helicobacter pylori* envolvendo a ativação da resposta imuno-inflamatória do hospedeiro e a hipergastrinemia.

2.1.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

Os métodos para o diagnóstico do *H. pylori* podem se dividir em invasivos e não invasivos. Os primeiros visam à identificação da bactéria em fragmentos de mucosa gástrica obtidos através de biópsias endoscópicas ou peças cirúrgicas. Quando o exame de endoscopia digestiva não é possível ou necessário, o microorganismo pode ser diagnosticado por métodos indiretos não invasivos (50).

2.1.6.1 Métodos invasivos

2.1.6.1.1 Histologia

Para o exame histológico, o II Consenso Brasileiro sobre o *H. pylori*, realizado em São Paulo no ano de 2004, recomendou a realização de cinco biópsias: duas em antro, duas em corpo gástrico e uma na “incisura angularis”(79).

A histologia permite além da identificação do *H. pylori*, o diagnóstico histopatológico da mucosa do estômago (50).

Vários métodos de coloração foram descritos para o diagnóstico do *H. pylori*: hematoxilina/eosina (HE), Giemsa, Warthin-Starry, Gimenez, Genta e imunohistoquímica com anticorpos anti-*H. pylori*. A imunohistoquímica é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico histológico da bactéria (80).

A sensibilidade da histologia é de 90% a 95% podendo variar com o observador e a coloração utilizada (81). A especificidade é alta, de 95% a 98%, porque as características morfológicas do *H. pylori* e sua típica localização na superfície luminal da célula epitelial facilitam a diferenciação de outras raras bactérias intragástricas (50).

Na rotina é adotado o método de HE associado ao Giemsa devido a melhor relação entre o custo e o benefício: sensibilidade, custo, facilidade de execução e reprodutibilidade (50).

2.1.6.1.2 Teste rápido da urease

Este teste se baseia na atividade da urease produzida pelo *H. pylori*. A enzima converte a uréia do teste reagente em amônia provocando aumento do pH que é identificado pelo indicador fenol vermelho. Embora bactérias comensais da orofaringe também possam produzir urease, elas são rapidamente desnaturadas no pH ácido do estômago e não interferem no teste (50).

A sensibilidade do teste de urease é de 80% a 95% enquanto que a especificidade é de 95% a 100% (82).

Baixa sensibilidade e especificidade são descritas após tratamento com antibióticos visando à erradicação do *H. pylori* e em pacientes com hemorragia digestiva (83, 84). A sensibilidade pode ser afetada pela densidade de bactérias presente na biópsia. Calcula-se que sejam necessários no mínimo, 104 microorganismos para tornar o teste positivo (85). O teste de urease pode ainda ser falso negativo em pacientes com acloridria ou no uso crônico de inibidores de bomba de prótons já que o pH intragástrico está elevado nestes casos (86). O número de fragmentos coletados não parece interferir com a sensibilidade (79).

2.1.6.1.3 Cultura

A cultura do *H. pylori* em biópsias é a prova definitiva da colonização e infecção (50).

O material coletado através de biópsias deve ser transportado imediatamente ao laboratório em temperatura de 4°C, em frascos contendo meio especial de anaerobiose. As amostras são semeadas em meio de cultura apropriado sendo que, no Brasil, o mais utilizado é o BHM (Belo Horizonte Medium). As colônias demoram, em média, quatro dias para crescimento (50).

A principal vantagem deste método é a possibilidade de realização de antibiograma para a escolha do tratamento mais eficaz (50).

Por definição, a especificidade da cultura é de 100% e a sensibilidade varia muito, estando, em geral menor que 70% porque depende da experiência do laboratório (50).

2.1.6.1.4 Técnicas de biologia molecular

A reação de polimerase em cadeia (PCR) é útil em pesquisas, podendo ter alguma aplicação clínica em situações em que a bactéria é muito escassa como, por exemplo, após tratamento de erradicação e identificação em placa dentária. Também é utilizada para a verificação de mutações do DNA e de cepas específicas da bactéria (50, 87).

O método é altamente específico e a sensibilidade varia de acordo com o “primer” utilizado. Alguns ensaios podem se tornar positivos a partir da presença de dez microorganismos na amostra (50).

2.1.6.2 Métodos não invasivos

2.1.6.2.1 Testes sorológicos

São baseados na identificação de anticorpos IgG específicos anti-*H. pylori* no soro do paciente. Têm custo reduzido e baixa complexidade, mas conseguem definir apenas a exposição do hospedeiro a bactéria sem diagnosticar definitivamente a infecção. É o teste ideal para estudos epidemiológicos (88).

Uma meta análise de 21 estudos com diversos “kits” sorológicos ELISA descreveu sensibilidade e especificidade de 85% e 79%, respectivamente (88).

Novos “kits” sorológicos estão disponíveis no mercado para identificação de anticorpos específicos das cepas *cagA* e *vacA*. Alguns estudos descrevem sensibilidade de 90% a 100% e especificidade de 90% a 94% destes exames (89).

A avaliação sorológica pode ser feita por diferentes técnicas. O método imunoenzimático (ELISA) apresenta sensibilidade de 97% e especificidade de 94% ao passo que o ensaio imunométrico quimioluminescente em fase sólida (IMMULITE) apresenta sensibilidade de 91% e especificidade de 100%. A vantagem deste último é que ele é completamente automatizado (90).

Outros testes imunológicos têm sido pesquisados, particularmente a identificação de anticorpos na saliva e na urina. Embora alguns estudos com estes métodos indiquem

sensibilidade superior a 80%, a repetição dos experimentos tem sido em geral, desapontadora (50).

2.1.6.2.2 Teste respiratório

O teste se baseia na produção intensa da urease pelo *H. pylori*. Esta enzima quebra a uréia em amônia e CO₂. O paciente ingere uma solução contendo uréia e carbono marcado (C13 não radioativo ou C14 radioativo). Se houver *H. pylori*, a urease por ele produzida quebra a uréia resultando na liberação de CO₂ que conterá o carbono marcado, o qual é quantificado no ar expirado (50).

O método apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 95% (50). É o teste ideal para controle de erradicação da bactéria, exame em crianças e gestantes e estudos epidemiológicos. Tem as desvantagens de alto custo de implantação e redução da sensibilidade na vigência de uso de antibióticos e inibidores da secreção ácida gástrica (91).

2.1.6.2.3 Teste do antígeno fecal

Através de reação imunoenzimática, podem ser detectados antígenos do *H. pylori* em fezes de pacientes infectados. Este método tem despertado interesse por não ser invasivo e ter boa acurácia. Os valores de sensibilidade e especificidade variam de 87% a 94%. Pode ser útil na população pediátrica, para controle após tratamento de erradicação da bactéria e em pacientes com hemorragia digestiva alta (92). Quando se utilizam anticorpos monoclonais, a sensibilidade e a especificidade podem chegar até 96% e 97%, respectivamente (93).

2.1.7 *H. pylori* E DOENÇAS DO APARELHO DIGESTÓRIO

A colonização da mucosa gástrica pelo *H. pylori* provoca uma inflamação persistente. Essa gastrite crônica aumenta o risco de desenvolvimento de úlcera péptica gastroduodenal, de adenocarcinoma gástrico e do linfoma não-Hodgkin da mucosa gástrica-MALT (13).

A associação de casualidade do *H. pylori* é mais evidente com a úlcera péptica duodenal que com a gástrica e o mecanismo de lesão também parece ser diferente (50). A infecção por essa bactéria está presente em mais de 95% das úlceras duodenais e em 70% a 80% das gástricas (75).

Nas úlceras duodenais a colonização bacteriana e a gastrite associada predominam no antro. Dessa atividade inflamatória resulta a produção de citocinas como o Fator de Necrose Tumoral (TNF) e da interleucina 8 que influenciam a liberação de somatostatina e gastrina pelas células D e G, respectivamente. Além disso, a alta concentração de amônia resultante da ação da urease produzida pelo *H. pylori* reduz a sensibilidade das células D antrais ao ácido, reduzindo o efeito inibitório sobre a liberação da gastrina. O resultado final é a hipersecreção de ácido (94). A infecção também está associada, por mecanismos não bem definidos, a redução da secreção de bicarbonato duodenal. A maior acidez na luz do duodeno é estímulo para o desenvolvimento da metaplasia gástrica que é colonizada pelo *H. pylori* levando a duodenite e, eventualmente, às úlceras (95).

Nos pacientes com úlceras gástricas, a gastrite associada ao *H. pylori* é do tipo difusa ou predomina no corpo do estômago. A inflamação dessa região, onde se concentram as células parietais, leva a uma redução da secreção ácida. Alterações genéticas do hospedeiro como o polimorfismo do gene da Interleucina 1 β aumentam a resposta de citocinas inflamatórias com maior risco de evolução para atrofia, metaplasia intestinal, displasia e neoplasia (96).

Existem várias evidências da associação entre o *H. pylori* e o câncer gástrico: estudos epidemiológicos indicam uma semelhança geográfica entre a prevalência da infecção por esse agente e a prevalência da neoplasia gástrica; há uma redução da frequência de adenocarcinoma gástrico em países com taxas de *H. pylori* em queda; a inoculação da bactéria em humanos resulta em gastrite crônica; há evidências, em modelos animais, que a infecção pelo *H. pylori* pode levar a atrofia e metaplasia gástricas que são consideradas lesões pré-neoplásicas; a erradicação da bactéria em animais e humanos parece reduzir o risco de desenvolvimento do câncer gástrico. É difícil estimar a prevalência exata da infecção pelo *H.*

pylori em pacientes com neoplasia gástrica visto que a bactéria pode desaparecer espontaneamente com a progressão das lesões pré-neoplásicas (97).

O adenocarcinoma gástrico pode apresentar-se de duas formas: intestinal, mais comum, caracterizada pela formação de estruturas tubulares semelhantes a glândulas intestinais e a forma difusa, menos diferenciada, mais agressiva, formada por células pequenas, pouco coesivas, sem estrutura de glândula. A forma intestinal tem localização predominantemente distal e a forma difusa geralmente infiltra todo o estômago (97, 98). O *H. pylori* parece estar associado às duas formas de câncer gástrico. É provável que a reação inflamatória associada ao *H. pylori* desencadeie atrofia, metaplasia intestinal, displasia e adenocarcinoma tipo intestinal. Por outro lado, esse mesmo processo inflamatório pode induzir alterações moleculares e mutações induzindo diretamente o tipo difuso (97).

O linfoma de células B não-Hodgkin que ocorre no tecido linfóide associado a mucosa gástrica (MALT) está associado a infecção pelo *H. pylori* em 92% dos casos (99). Foi descrito por vários autores que a maioria dos pacientes com linfoma MALT de baixo grau alcançou remissão completa da doença após a erradicação do *H. pylori* (100, 101). A erradicação da bactéria é considerada tratamento padrão para o linfoma MALT de baixo grau estágio 1 e como tratamento coadjuvante nos estágios mais avançados (50).

A associação entre a infecção pelo *H. pylori* e a doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) é controversa. Alguns estudos mostraram efeito protetor da bactéria em relação ao desenvolvimento do refluxo e, por outro lado, a ocorrência da doença em pacientes nos quais o *H. pylori* foi erradicado. Foi proposto que pacientes que desenvolvem pangastrite, por serem hiposecretóres de ácido, estariam protegidos da DRGE e teriam chance de desenvolver a doença após a erradicação da bactéria. Outros estudos não conseguiram confirmar tais informações (102).

Em relação à dispepsia funcional existem vários trabalhos tentando estabelecer uma relação de casualidade com o *H. pylori*. Entretanto, até o momento, não há evidências científicas que permitam afirmar que a bactéria seja causa da sintomatologia dispéptica (50). Apenas cerca de 10% dos pacientes dispépticos parecem beneficiar-se da erradicação do *H. pylori* (102) e este tratamento ainda não é objeto de consenso (79).

2.1.8 *H. pylori* E DOENÇAS FORA DO APARELHO DIGESTÓRIO

Como a colonização pelo *H. pylori* gera uma inflamação crônica, é possível que esteja associada também a doenças fora do aparelho digestório, principalmente através da estimulação crônica do sistema imunológico (20).

Nesse sentido, as doenças ateroscleróticas têm sido amplamente investigadas. Estudos epidemiológicos são controversos, porém há relatos de prevalência de *H. pylori* cepa CagA positiva significativamente maior em pacientes com doença coronariana isquêmica que em controles (103). Descreveu-se maior prevalência de *H. pylori* em pacientes com acidente vascular cerebral isquêmico (104). Outros estudos tentaram mostrar associação entre fatores de risco para doença aterosclerótica (proteína C reativa, fibrinogênio, colesterol total) e a presença do *H. pylori* (105). Pesquisa recente identificou, através de imunohistoquímica e reação de polimerase em cadeia, material genético do *H. pylori* na placa aterosclerótica (106). Ainda há bastante controvérsia e a reprodutibilidade dos estudos acima não foi confirmada. A associação entre o *H. pylori* e doenças cardiovasculares parece possível, mas ainda não definitivamente estabelecida (20).

A presença de material genômico do *H. pylori* na bile fez com que alguns autores sugerissem sua associação com doenças do trato biliar inclusive com o câncer de vesícula (107). Um estudo mostrou frequência de 52% de DNA do *H. pylori* em câncer de vesícula ou ductos biliares (107). A reprodutibilidade dos estudos não é boa e há questionamentos metodológicos como, por exemplo, se a identificação da bactéria não representaria apenas contaminação com secreção gástrica durante coleta endoscópica de bile (20).

A associação entre o *H. pylori* e a púrpura trombocitopênica idiopática (PTI) está bem estabelecida. Vários estudos demonstraram que a erradicação da bactéria aumenta a contagem de plaquetas nos pacientes portadores de PTI (108). Antígenos comuns ao *H. pylori* e às plaquetas parecem ser responsáveis pela reação imunológica que provoca a plaquetopenia (109).

Anemia por deficiência de ferro também pode estar associada a infecção pelo *H. pylori*. Redução de ácido ascórbico e hipossecreção de ácido gástrico são mecanismos possíveis para explicar tal associação de casualidade (110).

Estudos epidemiológicos tentaram demonstrar maior prevalência de *H. pylori* em pacientes com doenças pulmonares como bronquite crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, câncer de pulmão e asma (20).

O *H. pylori* tem sido associado, de forma ainda controversa e inconsistente, a várias outras doenças tais como: enxaqueca, uveíte anterior, otite média aguda, doença de Parkinson, urticária crônica idiopática, acne rosácea, hiperemese gravídica, retardo de desenvolvimento de crianças e infertilidade (20).

2.2 Pólipos de cólon

2.2.1 DEFINIÇÕES

Pólipo é um termo descritivo para toda estrutura tecidual que se projeta acima da superfície da mucosa do trato digestório, de forma regular e circunscrita fazendo proeminência no seu lúmen (75).

De acordo com o aspecto histológico, os pólipos são classificados em neoplásicos e não neoplásicos. Os não neoplásicos são os hiperplásicos, hamartomatosos, inflamatórios e submucosos. Os neoplásicos são os adenomas e adenocarcinomas. Dentre os pólipos colônicos, 80% são adenomas e cerca de 70% se localizam no cólon distal (75).

Os adenomas são neoplasias benignas da mucosa caracterizadas por células com núcleos grandes, hipercromáticos e dispostos em paliçada (111). Resultam da perda do controle do crescimento epitelial, mitoses generalizadas, menor diferenciação celular e maior produção de muco (75). A maioria dos adenomas medem menos que 1 cm. De acordo com a histologia podem ser classificados em tubulares, túbulo-vilosos e vilosos (111). Os adenomas tubulares são mais freqüentes e correspondem a cerca de 46% de todos os pólipos adenomatosos. Adenomas tubulares costumam ser menores, localizados em qualquer região do cólon enquanto que os vilosos costumam ser maiores e localizados em retossigmóide (75).

Existem várias evidências de que a maioria dos cânceres de cólon são originados a partir dos adenomas:

- a) Cerca de 1/3 dos pacientes portadores de câncer de cólon apresentam pólipos adenomatosos sincrônicos (111),
- b) O risco de câncer de cólon aumenta com o aumento do número de pólipos adenomatosos (112),

- c) Tecido adenomatoso é freqüentemente encontrado contíguo a tecido de adenocarcinoma de cólon (111),
- d) Pacientes portadores de polipose adenomatosa familiar (PAF) evoluem invariavelmente com câncer de cólon, a menos que a colectomia seja realizada (111),
- e) Pacientes que recusam a polipectomia dos adenomas desenvolvem câncer de cólon em 4% dos casos em cinco anos e em 14% após dez anos. Os pólipos vilosos têm maior tendência a malignização (113),
- f) O mapeamento geográfico dos adenomas é idêntico aquele dos cânceres colônicos (75),
- g) A distribuição e a localização de adenomas e adenocarcinomas no cólon são semelhantes (75),
- h) A faixa etária em que ocorrem os adenomas precede a dos adenocarcinomas em cinco a dez anos (75).

2.2.2 EPIDEMIOLOGIA

Os pólipos adenomatosos são altamente prevalentes na população geral, em especial com o aumento da idade, a partir da quinta década de vida. Estudos baseados em colonoscopias, radiologia contrastada e necropsias mostram sua presença em 9% a 45% dos casos, dependendo da população avaliada (114). Desta forma, os adenomas estão presentes em uma de cada quatro colonoscopias realizadas em pacientes acima de 40 anos (75, 115).

A incidência dos adenomas e carcinomas de cólon varia de acordo com a área geográfica avaliada. Os países industrializados, exceto o Japão, têm maior incidência que países da América do Sul e China (116). Esta variação tem sido atribuída a fatores alimentares e ambientais já que japoneses que emigram para a América do Norte têm maior incidência de câncer de cólon (117).

Na América do Norte a incidência dos adenomas e carcinomas de cólon aumenta com o aumento da idade, é maior em homens e discretamente maior em negros (111).

2.2.3 PATOGÊNESE

O desenvolvimento dos adenomas e adenocarcinomas colorretais é resultado de uma complexa interação de variáveis, incluindo elementos externos como agentes ambientais e dietéticos, assim como fatores intestinais de natureza somática ou hereditária (75).

Adenomas e adenocarcinomas são causados por uma série de mutações genéticas que levam a uma progressiva desordem na replicação do DNA com aumento da proliferação dos colonócitos. O acúmulo de múltiplas mutações genéticas resulta na transição de uma mucosa normal, passando por um adenoma benigno que evolui com displasias até a transformação para o carcinoma (111, 118).

Foi proposta uma seqüência de estágios evolutivos que explicariam a seqüência mucosa normal/ adenoma/adenocarcinoma:

a) Primeiro estágio - mutações do gene APC (*adenomatous polypos colon*) que codifica a proteína APC. Esta proteína exerce uma função reguladora na proliferação epitelial e sua inativação resulta na perda deste controle com conseqüente formação de adenomas (75). Mutações do APC são encontradas em 50% dos adenomas isolados (119).

b) Segundo estágio - mutação do gene k-ras com ativação da proteína k-ras. Esta proteína promove o crescimento e a diferenciação celular a partir de estímulos extracelulares. Sua ativação, na vigência de um adenoma inicial pode favorecer maior proliferação com crescimento e displasia do pólipó (75). As mutações do gene k-ras estão presentes em 50% dos cânceres colônicos (120).

c) Terceiro estágio - mutação do gene DCC (*deleted in colon cancer*) com alteração da proteína DCC. Esta proteína, quando normal, promove a adesão celular e apoptose com supressão tumoral. Sua alteração está presente em 50% de adenomas avançados e em 70% dos carcinomas colorretais (75).

d) Quarto estágio - mutações do gene p53 com perda da proteína p53. Esta proteína é ativada por alterações do DNA das células da mucosa colônica (radiação e outras agressões externas) e promove um reparo deste DNA ou a apoptose quando o reparo não é possível. A perda da p53 pode promover instabilidade genômica com perda da heterozigose. Este parece ser o evento mais importante da carcinogênese. A perda da p53 está presente em 50% dos adenomas altamente displásicos e em 75% dos adenocarcinomas do cólon (75, 121).

Outros hormônios e proteínas podem estar alterados em pacientes com adenomas e adenocarcinomas de cólon:

a) Cicloxigenase (COX) tem duas formas: a COX1 , fisiológica, envolvida em várias funções celulares e a COX2 expressa como resposta inflamatória. A COX2 é uma enzima que catalisa a síntese de prostaglandian E2 que promove a proliferação celular e angiogênese podendo estar associada a formação e crescimento tumoral no cólon (111).

b) Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) envolvido na angiogênese do câncer colorretal (75).

c) Gastrina: um estudo demonstrou que pacientes com câncer de cólon apresentam hipergastrinemia (30). Apesar de algumas pesquisas não confirmarem tal informação, acredita-se que o aumento da gastrina possa provocar proliferação da mucosa colônica, aumento da COX2 e do VEGF e redução da apoptose e, dessa forma, contribua para a carcinogênese (19).

O papel das alterações genéticas para o desenvolvimento das neoplasias de cólon é inquestionável. Vários fatores de risco têm, no entanto, sido estudados como possíveis estimuladores das mutações gênicas. Dentre eles podem ser citados dieta rica em gordura e carne vermelha, pobre em fibras, cálcio, selênio e folato. Também foi descrito que, pacientes previamente colestectomizados, pela exposição contínua aos carcinógenos dos sais biliares, estariam mais predispostos às neoplasias colônicas (111).

2.2.4 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

A maioria dos pólipos evolui de forma assintomática. Em uma revisão de 800 pacientes com pólipos colorretais, cerca de 2/3 não apresentavam qualquer sintoma (122). Os pólipos maiores que 1cm de diâmetro podem provocar mais sintomas que os menores (123).

Os sintomas mais freqüentes são sangramentos retais, dor abdominal e modificações no funcionamento intestinal. Raramente pólipos retais grandes podem gerar prolapso anal e pólipos colônicos podem levar a intussuscepção. Adenomas vilosos distais podem ser causa infreqüente de diarreia (111).

2.2.5 DIAGNÓSTICO

O exame físico dos pacientes portadores de pólipos colônicos habitualmente é normal e as alterações laboratoriais são incomuns. Pólipos retais grandes podem ser percebidos ao toque retal (111).

Apenas metade dos adenomas provoca sangramento nas fezes (124). Lesões adenomatosas maiores são mais propensas a sangramento (123). Anemia por deficiência de ferro pode de forma não muito freqüente, ser diagnosticada em pacientes com pólipos colônicos benignos (111).

O teste laboratorial de pesquisa de sangue oculto nas fezes é limitado por sua baixa especificidade. Pacientes com e sem adenoma ou adenocarcinoma podem apresentar sangramento nas fezes de outra etiologia (111). O teste tem sensibilidade de 85% para o diagnóstico do câncer de cólon e apenas de 50% para a identificação dos adenomas (124). As vantagens do exame são baixo custo e fácil realização (111).

O enema baritado é um exame pouco invasivo e de baixo custo para o diagnóstico do câncer e dos pólipos colônicos. Entretanto, é um exame menos sensível que a colonoscopia. Para a identificação do câncer de cólon, o enema tem sensibilidade de 82,9% enquanto que a da colonoscopia é de 95% (125). Para o diagnóstico dos pólipos colônicos a sensibilidade do exame contrastado é ainda menor: 32% para pólipos menores que 6 mm, 53% para aqueles entre 6 e 10mm e 48% para os maiores que 10mm (126).

A retossigmoidoscopia flexível é um exame limitado porque não é capaz de identificar lesões no cólon proximal as quais representam cerca de 1/3 dos adenomas e adenocarcinomas (127).

A colonoscopia é o exame mais sensível para a identificação de pólipos de cólon. Durante sua execução, a não visualização de lesões maiores e menores que 1cm é de 6% e 27%, respectivamente (128). Desta forma, é extremamente incomum que o câncer de cólon não seja diagnosticado pela colonoscopia (111). As desvantagens do método são o custo relativamente elevado, ser um exame invasivo e desconfortável com risco, ainda que baixo, de complicações sérias. A avaliação colonoscópica permite a caracterização detalhada da lesão bem como sua exérese completa. A polipectomia é curativa para os pólipos não malignos (111).

Recentemente, a colonoscopia acoplada ao sistema de magnificação de imagem mostrou-se mais sensível que o exame endoscópico convencional para distinguir lesões neoplásicas de não neoplásica (129, 130).

Após polipectomia, o diagnóstico definitivo e a classificação dos adenomas se fazem através do exame histopatológico. Os adenomas tubulares são protrusos, esféricos, pedunculados ou achatados e microscopicamente apresentam estruturas glandulares displásicas que ocupam mais de 80% da superfície luminal. Os adenomas vilosos são tipicamente sésseis e microscopicamente, apresentam projeções lineares em forma de vilos que ocupam mais de 80% da superfície luminal. Quando existem as duas formações porém, o componente viloso é menor que 80% o pólipó é classificado como túbulo-viloso (131).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Principal

Avaliar a soroprevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes portadores de pólipos adenomatosos de cólon comparando-a com a de pacientes com cólons normais as colonoscopias.

3.2 Objetivos Secundários

Avaliar a soroprevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes portadores de pólipos adenomatosos de cólon e em pacientes com cólons normais as colonoscopias, considerando-se:

- sexo dos pacientes,
- idade dos pacientes,
- tipo histológico dos pólipos adenomatosos encontrados,
- localização das lesões no cólon.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Este trabalho foi realizado no Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia – Minas Gerais (HCUFU) e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

No período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2007 foram avaliadas todas as colonoscopias realizadas no serviço de endoscopia digestiva do HCUFU. A partir destes exames e de suas respectivas biópsias, foram criados dois grupos de pacientes adultos e de ambos os sexos para realização de um estudo do tipo caso-controle:

4.1 Definição dos casos

Pacientes portadores de pólipos adenomatosos de cólon. A identificação de lesões polipóides ao exame colonoscópico era seguida de polipectomia. O material, conservado em solução de formol a 10%, era encaminhado ao Laboratório de Anatomia Patológica do HCUFU onde era incluído em parafina, submetido a coloração tipo Hematoxilina/Eosina (HE) e analisado por microscopia óptica. O diagnóstico histológico e a classificação dos pólipos adenomatosos foi baseado nos critérios da Organização Mundial de Saúde para diferenciação dos tumores (131). Os adenomas foram classificados em tubulares, túbulo-vilosos e vilosos.

Foram excluídos pacientes portadores de polipose familiar, pacientes que já haviam realizado tratamento com antibióticos específicos para erradicação do *H. pylori* e pacientes com neoplasia abdominal prévia ou atual.

A lista de pacientes encontra-se no Apêndice 1.

4.2 Definição dos controles

Pacientes com exame colonoscópico normal. Para cada caso foi selecionado um paciente-controle pareado por sexo e idade (mesma década de vida).

Também neste grupo foram excluídos pacientes que haviam realizado tratamento prévio com antibióticos específicos para erradicação do *H. pylori* e pacientes com neoplasia abdominal prévia ou atual.

A lista de pacientes encontra-se no Apêndice 2.

4.3 Entrevista com os pacientes

Os pacientes que preenchiam critérios para inclusão em ambos os grupos acima, eram convidados a participar da pesquisa. Todos assinaram termo de consentimento esclarecido e informado que permitia a realização do estudo (Apêndice 3).

Os indivíduos eram primeiramente submetidos a uma entrevista médica na qual eram incluídos dados demográficos, uso de medicamentos, história prévia de doenças gastrointestinais e abdominais (Apêndice 4).

4.4 Exame sorológico

Após a entrevista eram coletados 5ml de sangue venoso para exame sorológico. A amostra era encaminhada ao Laboratório de Análises Clínicas do HCUFU, centrifugada e o soro submetido a pesquisa de anticorpos IgG contra o *H. pylori*. O método foi o ensaio imunométrico quimioluminescente em fase sólida, com kits IMMULITE 2000, fornecidos por DPCLab (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, USA). Consideramos o teste positivo para valores maiores que 1,1 U/mL e negativo para valores menores que 0,9 U/mL. Valores entre 0,9 e 1,1 U/mL foram considerados indeterminados, com exclusão do paciente.

O exame para identificação sorológica do *H. pylori*, por meio desse método, apresenta sensibilidade de 91% e especificidade de 100% (90).

4.5 Análise estatística

Compararam-se as prevalências da infecção pelo *H. pylori* em pacientes portadores de adenoma de cólon com os controles, considerando-se o sexo, as diferentes faixas etárias, os diferentes tipos histológicos de adenoma e a localização topográfica da lesão no cólon.

Dados demográficos foram expressos através das médias e desvios-padrão. Para análise comparativa dos resultados foram utilizados testes não paramétricos do qui quadrado de Pearson para tabelas 2 x 2. Em todos os testes fixamos em 5% ou $p < 0,05$ o nível para rejeição da hipótese de nulidade. Foi calculada a razão de chances ou “Odds ratio” na comparação geral utilizando-se o programa Systat 11.

4 RESULTADOS

No período de 01 de fevereiro de 2005 a 31 de janeiro de 2007 foram realizadas, no serviço de endoscopia do HCUFU, 1862 colonoscopias. Dessas, 740 (39,74%) eram homens e 1122 (60,25%) mulheres.

Após a identificação colonoscópica de 168 pacientes com pólipos adenomatosos (9,02%), estes foram convidados a participar da pesquisa. Após aplicação dos critérios de inclusão, foram selecionados 94 casos sendo 30 homens e 64 mulheres com idade média de $59,79 \pm 12,25$ anos variando de 22 anos a 84 anos (Anexo 1). A idade média das mulheres foi de $60,7 \pm 11,25$ anos e a dos homens foi de $59,2 \pm 14,36$ anos.

Para comparação, foram selecionados 94 pacientes controles com colonoscopias normais, pareados por sexo e idade na mesma década de vida dos casos. Este grupo compôs-se de 30 homens e 64 mulheres com idade média de $58,98 \pm 11,55$ anos variando de 24 anos a 79 anos (Anexo 2). A idade média das mulheres foi de $58,93 \pm 10,95$ anos e a dos homens foi de $59,10 \pm 12,92$ anos.

A sorologia para *H. pylori* foi positiva em 66 (70,21%) casos e em 51 (54,25%) controles. Esta diferença foi significativa com $p=0,024$ (tabela 1).

O “odds ratio” foi de 1,98 (IC 95%, 0,82 – 3,15), ou seja, pacientes portadores de adenomas de cólon quando comparados com pacientes sem doença colônica, apresentavam 1,98 vezes mais possibilidade de terem sido expostos ao *H. pylori*.

Tabela 1 - Dados demográficos e soroprevalência de *H. pylori* em pacientes com adenomas de cólon (casos) e em pacientes com cólon normal (controles) em colonoscopias realizadas no HCUFU, fevereiro de 2005 a janeiro de 2007.

Dados	Casos	Controles
Idade (anos)	$59,79 \pm 12,25$	$58,98 \pm 11,55$
Sexo	30 homens: 64 mulheres	30 homens: 64 mulheres
Sorologia + <i>H. pylori</i>	66/94 (70,21%)*	51/94 (54,25%)*

* $p=0,024$

Nos pacientes do sexo masculino, a sorologia para o *H. pylori* foi positiva em 70% dos casos e em 60% dos controles. Não houve diferença significativa ($p=0,417$). Nas mulheres, a sorologia para o *H. pylori* foi positiva em 70,31% dos casos e 51,56% dos controles sendo essa diferença significativa ($p=0,03$) (Tabela 2).

Tabela 2 - Soroprevalência de *H. pylori* em pacientes com adenomas colônicos (casos) e em pacientes com cólons normais (controles) de acordo com o sexo. Colonoscopias realizadas no HCUFU, fevereiro de 2005 a janeiro de 2007.

Sexo	Casos	Controles	<i>p</i>
	+/N (%)	+/N (%)	
Homens			
<i>H. pylori</i> +	21/30 (70%)	18/30 (60%)	0,417
Mulheres			
<i>H. pylori</i> +	45/64 (70,31%)	33/64 (51,56%)	0,030
+ pacientes com sorologia positiva para <i>H. pylori</i>			
N total de pacientes			

Para análise estatística em relação à idade distribuímos os pacientes em dois grupos: pacientes até 60 anos e pacientes com idade superior a 60 anos.

Dos 40 casos com menos de 60 anos, 28 (70%) apresentaram sorologia positiva para o *H. pylori*. No grupo controle de pacientes até 60 anos, 20 (50%) dos 40 tiveram sorologia positiva. Não houve diferença significativa. Dos 54 casos com idade superior a 60 anos, 38 (70,37%) apresentaram sorologia positiva para o *H. pylori*. No grupo controle acima de 60 anos, 31(57,40%) de 54 tiveram sorologia positiva. Esta diferença também não foi significativa (Tabela 3).

Tabela 3 - Soroprevalência de *H. pylori* em pacientes com adenomas colônicos (casos) e em pacientes com cólons normais (controles) de acordo com a idade (até 60 anos e acima de 60 anos). Colonoscopias realizadas no HCUFU, fevereiro de 2005 a janeiro de 2007.

Idade	Casos +/N (%)	Controles +/N (%)	p
Idade até 60 anos <i>H. pylori</i> +	28/40 (70%)	20/40 (50%)	0,068
Idade acima de 60 anos <i>H. pylori</i> +	38/54 (70,37%)	31/54 (57,4%)	0,161

+ pacientes com sorologia positiva para *H. pylori*
N total de pacientes

Em relação à histologia dos pólipos adenomatosos, 72 (76,6%) eram tubulares e 22 (23,4%) apresentavam algum componente viloso (foram classificados como vilosos ou túbulo-vilosos). A sorologia para *H. pylori* foi positiva em 51 (70,83%) pacientes com adenomas tubulares e em 15 (68,18%) pacientes com adenomas vilosos. Não houve, portanto, diferença significativa ($p=0,810$). A comparação entre a prevalência de *H. pylori* em pacientes com adenomas tubulares e a do grupo controle resultou em diferença significativa com $p=0,030$. A comparação da prevalência da bactéria em pacientes com adenomas vilosos com a do grupo controle não foi significativa (Tabela 4).

Tabela 4 - Soroprevalência de *H. pylori* em pacientes com adenomas colônicos (casos) e em pacientes com cólons normais (controles) de acordo com o tipo histológico dos pólipos adenomatosos. Colonoscopias realizadas no HCUFU, fevereiro de 2005 a janeiro de 2007.

Tipo pólipo	Casos +/N (%)	Controles +/N (%)	p
Adenomas tubulares <i>H. pylori</i> +	51/72 (70,83%)	51/94 (54,25%)	0,030
Adenomas vilosos <i>H. pylori</i> +	15/22 (68,18%)	51/94 (54,25%)	0,235

+ pacientes com sorologia positiva para *H. pylori*
N total de pacientes

Quando consideramos a presença do *H. pylori* em pacientes com adenomas localizados na topografia do reto e/ou sigmóide (distais) ou apenas no cólon (proximais), encontramos prevalência de sorologia positiva para a bactéria em 38 (71,69%) de 53 pacientes com adenomas distais e em 28(68,29%) de 41 pacientes com adenomas proximais. Essas prevalências não são diferentes entre si ($p=0,72$). A comparação da prevalência do *H. pylori* em pacientes com adenomas distais com aquela do grupo controle foi significativa com $p=0,038$, mas a comparação da prevalência de *H. pylori* em pacientes com adenomas proximais e a do grupo controle não foi diferente ($p=0,128$) (Tabela 5).

Tabela 5 - Soroprevalência de *H. pylori* em pacientes com adenomas colônicos (casos) e em pacientes com cólons normais (controles) de acordo com a localização da lesão no cólon. Colonoscopias realizadas no HCUFU, fevereiro de 2005 a janeiro de 2007.

Localização do pólipó	Casos +/N (%)	Controles +/N (%)	<i>p</i>
Adenomas distais <i>H. pylori</i> +	38/53 (71,69%)	51/94 (54,25%)	0,038
Adenomas proximais <i>H. pylori</i> +	28/41 (68,29%)	51/94 (54,25%)	0,128

+ pacientes com sorologia positiva para *H. pylori*
N total de pacientes

6 DISCUSSÃO

Este estudo mostra que, no nosso meio pacientes com adenomas de cólon apresentam maior prevalência de infecção pelo *H. pylori* que aqueles com cólons normais. Como se trata de levantamento epidemiológico, nossos dados sugerem a associação entre a bactéria e os pólipos adenomatosos colônicos mas não nos permitem avaliar uma relação de causa e efeito.

Vários estudos epidemiológicos já foram realizados em vários países do mundo na tentativa de definir a relação entre o *H. pylori* e os adenomas e adenocarcinomas colônicos (21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34). Os resultados foram, no entanto, controversos.

Nossos achados estão de acordo com alguns estudos realizados com metodologia semelhante. Em 1997, na Itália, em estudo de caso-controle, os autores encontraram prevalência de infecção por *H. pylori* de 71,4% em pacientes com adenomas de cólon e de 49% em pacientes controles triados a partir da Clínica de Hematologia, sem avaliação colonoscópica. Houve diferença estatística com $p < 0,006$ (21). Em 1999, na Alemanha um outro estudo encontrou prevalência de 70% de *H. pylori* em pacientes com adenoma de cólon e de 62% em pacientes com colonoscopia normal. O risco relativo calculado foi de 1,6 (22). Na mesma linha de raciocínio, estudos publicados em 2001 avaliaram a prevalência de *H. pylori* em pacientes com câncer de cólon. Estas pesquisas, realizadas em Israel e na Polônia relataram associação significativamente positiva entre a infecção pela bactéria e a ocorrência da neoplasia colônica (23, 24). No mesmo ano, na Turquia, avaliação sorológica de pacientes portadores de pólipos colônicos e de pacientes com cólon normal mostrou prevalência de *H. pylori* de 87,5% e 72,7%, respectivamente com $p < 0,02$ (132).

Em 2005, no Japão, de forma independente, foram realizados dois estudos de caso-controle nos quais se observou a prevalência de adenomas e adenocarcinomas de cólon em pacientes com e sem infecção pelo *H. pylori*. Ambos sugeriram que tais lesões colônicas eram significativamente mais frequentes em pacientes infectados pela bactéria (25, 133).

Associação específica entre a prevalência da cepa CagA do *H. pylori* e a ocorrência do câncer colorectal foi investigada em pelo menos duas pesquisas de caso-controle (23, 26). Ambos os estudos concluíram que pacientes infectados por *H. pylori* CagA positivos têm maior probabilidade de desenvolver câncer de cólon.

No entanto, resultados diferentes dos nossos e dos acima mencionados foram relatados ao longo dos últimos vinte anos. Em 1998, em estudo americano, os autores encontraram prevalência de 68,2% de *H. pylori* em pacientes com adenocarcinoma colorectal e de 67,8%

em pacientes controles sem câncer colorretal. Esses valores foram considerados semelhantes(30). Concordando com esses achados, outro estudo inglês, em 2001, avaliou sorologia de *H. pylori* em pacientes com adenocarcinoma e adenoma colorretal, comparando a com controles sem encontrar diferença significativa (28). A crítica que se faz a esses estudos é o fato de não terem avaliado a cepa específica CagA do *H. pylori*. Sabe-se que a distribuição dessa cepa é variável nas diferentes regiões do globo (134). Em recente estudo, na Grécia, foram avaliados 78 pacientes com adenomas colônicos e 78 com colonoscopias normais. A frequência de positividade sorológica para o *H. pylori* foi semelhante nos dois grupos, porém a prevalência da cepa CagA da bactéria foi significativamente maior nos pacientes com adenomas (135). Uma pesquisa, na Finlândia, mesmo considerando a cepa CagA do *H. pylori*, não encontrou diferença significativa entre a prevalência da bactéria em pacientes com e sem adenocarcinoma colorretal (29). Essa avaliação, porém, limitou o grupo de estudo somente em pacientes do sexo masculino, tabagistas, com idade entre 50 e 69 anos o que pode ter influenciado no resultado. Na nossa casuística, não fizemos avaliação específica da cepa cagA mas há estudos, no Brasil, mostrando que essa cepa ocorre em mais de 50% dos pacientes infectados pelo *H. pylori* (136).

Uma meta-análise, publicada em 2006, avaliou os estudos citados acima e descreveu “odds ratio” de 1,4 (IC 95%, 1,1-1,8) para a associação entre o *H. pylori* e o risco do câncer colorretal (35). O “odds ratio”, calculado no nosso estudo, foi de 1,98 (IC 95%, 0,82-3,15). e está de acordo com essa meta-análise e sugere que a infecção pelo *H. pylori* pode representar um fator de risco para a ocorrência de pólipos adenomatosos no cólon.

A provável associação entre a infecção pelo *H. pylori* e os adenomas e adenocarcinomas de cólon tem duas explicações fisiopatológicas possíveis: uma ação direta da bactéria na mucosa colônica com efeito carcinogênico direto e uma ação indireta do *H. pylori* levando a hipergastrinemia com efeito trófico para as células da mucosa do cólon.

A passagem do *H. pylori* pelo cólon e sua eliminação nas fezes humanas já é um fenômeno bastante conhecido uma vez que a bactéria pode ser cultivada a partir da matéria fecal de pacientes infectados (137). A colonização da mucosa colônica normal pelo *H. pylori* é controversa. Um estudo utilizou anticorpos IgG anti-*H. pylori* em homogenizados de tecidos colônicos e gástricos e não conseguiu confirmar a presença da bactéria no cólon (138). Entretanto, há descrição, em relato de um caso, de mucosa gástrica ectópica no reto colonizada pelo *H. pylori* (139). Recente pesquisa conseguiu, por meio de imunohistoquímica, identificar a bactéria em tecido de adenocarcinoma e adenoma tubuloviloso do cólon. Nesse estudo, encontrou-se *H. pylori* em 2% dos tecidos de cólon

normal e em 21% das neoplasias colônicas. Essa diferença foi significativa (140). Outros dois estudos já tinham descrito material genético do *H. pylori* em tecidos de adenocarcinoma de cólon (141, 142). O efeito da flora intestinal como agente carcinogênico tem sido avaliado e há a possibilidade de que bactérias que circulam pelo intestino, como o *H. pylori*, possam ativar diretamente a carcinogênese (143).

Nesse sentido, uma outra possibilidade é de que a redução do ácido gástrico provocada pela gastrite crônica induzida pelo *H. pylori* altere a flora gastrointestinal normal. Essa modificação pode ter associação com o desencadeamento da carcinogênese (134).

Um segundo mecanismo e o mais provável para explicar a associação entre o *H. pylori* e as neoplasias de cólon é hormonal. A colonização da mucosa gástrica pela bactéria ativa a produção de citocinas pró-inflamatórias tais como Il-1, Il-8 e TNF α . Estas citocinas são quimiotáticas para neutrófilos e linfócitos que infiltram a mucosa gástrica e geram a gastrite crônica. Outro papel dessas substâncias pró-inflamatórias é o estímulo das células G provocando hipergastrinemia. A gastrina induz a hiperproliferação da mucosa colônica (18). Sabe-se que o principal evento na carcinogênese colônica é o acúmulo de mutações genéticas epiteliais. O número aumentado de mitoses celulares pode aumentar as mutações (75). Além do aumento da gastrina sérica, foi descrito também aumento do número de seus receptores (CCKB) nos tecidos neoplásicos do cólon (144). A hipergastrinemia e as citocinas inflamatórias induzem, ainda, aumento da ciclooxigenase 2 (COX2) que catalisa a formação de prostaglandina E2 (PGE2). Essa, por sua vez, aumenta a angiogênese em tecido neoplásico, reduz apoptose, aumenta a proliferação celular e a mutagênese (18).

Conforme exposto acima, a associação entre a infecção pelo *H. pylori* e os adenomas e adenocarcinomas de cólon é um evento fisiopatologicamente possível.

Nós analisamos a associação entre o *H. pylori* e os adenomas de cólon separando os pacientes por sexo e só encontramos associação significativa nas mulheres. Nos homens, não observamos diferença significativa entre a prevalência da bactéria no grupo de pacientes com adenomas comparado com o grupo controle. Como o número de pacientes do sexo masculino foi pequeno, pode não ter sido suficiente para definir diferença no cálculo estatístico.

Por outro lado, o maior risco de adenomas colônicos em mulheres pode estar associado a fatores genéticos e hormonais (133). As pacientes por nós avaliadas apresentavam, em média, idade maior que 50 anos e, portanto, provavelmente, níveis reduzidos de hormônios sexuais. O estrógeno e a progesterona reduzem o risco de adenomas e adenocarcinomas de cólon (145). De forma especulativa, foi descrito possível interação entre

a infecção pelo *H. pylori* e os baixos níveis de hormônios sexuais femininos no desenvolvimento das neoplasias colônicas em mulheres (133).

Poucos trabalhos avaliaram a associação entre o *H. pylori* e as neoplasias de cólon considerando o sexo. Resultado semelhante ao nosso foi descrito em uma pesquisa no Japão onde a associação entre o *H. pylori* e as neoplasias colônicas só foi significativa nas mulheres (133). Um artigo que avaliou apenas pacientes do sexo masculino não encontrou associação significativa entre a prevalência da bactéria e o câncer de cólon (29). Resultado totalmente diferente do nosso foi relatado em trabalho alemão onde a associação epidemiológica do *H. pylori* com os adenomas de cólon só foi significativa nos homens (22). O autor não discute o achado, mas seus dados mostram que a prevalência aumentada da infecção ocorre tanto em homens quanto em mulheres. Como este trabalho foi feito com menos de 50 pacientes em cada grupo, isto pode ter dificultado o aparecimento da diferença no grupo feminino.

A associação entre a infecção pelo *H. pylori* e os adenomas de cólon foi por nós avaliada em pacientes adultos com idade até 60 anos e acima de 60 anos. Nos dois grupos notamos maior prevalência da bactéria em pacientes com pólipos adenomatosos que nos controle, porém em nenhum essa diferença foi significativa. Quando analisamos os casos distribuídos nessas duas faixas etárias, reduzimos o número de pacientes em cada grupo. Como a infecção pelo *H. pylori* é elevada no grupo controle, esse *n* (número de pacientes) pode não ter sido suficiente para determinar diferença significativa no cálculo estatístico.

De todos os trabalhos por nós revisados, nenhum avaliou a associação específica entre o *H. pylori* e as neoplasias de cólon (adenomas ou adenocarcinomas), considerando diferentes faixas etárias de pacientes. Apenas um estudo teve seu grupo de casos limitado a pacientes masculinos entre 50 anos e 69 anos de idade. Esse autor não conseguiu verificar associação entre a infecção e o câncer de cólon (29).

Quando avaliamos os casos de acordo com tipo histológico de adenomas, nossos dados mostraram que a infecção pelo *H. pylori* só foi significativamente mais prevalente nos indivíduos com adenomas tubulares. Aqui também o número de pacientes em cada grupo pode ter influenciado no resultado. O grupo de pacientes com adenomas tubulares foi maior que o de pacientes com adenomas vilosos. Neste último grupo também houve maior prevalência de *H. pylori* nos casos que nos controles, porém o *n* (número de pacientes) pode não ter sido suficiente para definir significância no teste estatístico.

A fisiopatologia dos adenomas tubulares e vilosos é a mesma e, portanto, os fatores de risco devem ser os mesmos (75).

Encontramos, na revisão da literatura, um estudo epidemiológico que descreveu prevalência de *H. pylori* em pacientes com diferentes tipos histológicos de adenomas (132). Essa pesquisa, apesar de não citar valores, menciona que a soroprevalência da bactéria não foi diferente em pacientes com tipos histológicos distintos de pólipos adenomatosos. Na análise do número total de pacientes, esses autores encontraram prevalência significativamente maior de *H. pylori* nos indivíduos com adenomas que em controles ($p=0,02$).

Em um estudo de identificação imunológica de *H. pylori* em tecidos de adenomas houve relato da presença da bactéria em pólipos adenomatosos tubulares, túbulo vilosos, mas não nos vilosos (140). O autor não atribui esse achado a diferenças fisiopatológicas nos dois tipos de adenomas. Ele considera a possibilidade de que o microambiente viloso possa não ser adequado para a permanência do *H. pylori* assim como acontece com a metaplasia intestinal no estômago. Reforça a idéia de que o mecanismo de ação carcinogênica do *H. pylori* no cólon não implica, necessariamente, sua presença direta no intestino. A infecção gástrica pela bactéria pode, por via hormonal, colaborar com a carcinogênese.

Houve, na nossa avaliação, maior soroprevalência de *H. pylori* tanto em pacientes com adenomas proximais quanto naqueles com distais. Porém, diferença significativa só foi verificada nos casos de lesões distais. Em trabalho experimental, com animais de laboratório, descreveu-se que a gastrina só promove proliferação celular em neoplasias colônicas distais (146). Colaborando com esse achado, outro estudo observou níveis séricos de gastrina mais elevados em pacientes com tumores retais que naqueles com tumores de cólon proximais (30).

Estas informações reforçam a hipótese de que a infecção pelo *H. pylori* possa gerar um aumento da gastrina sérica. O hormônio tem efeito trófico sobre a mucosa intestinal, particularmente distal. Dessa forma pode constituir fator de risco para a ocorrência de adenomas e adenocarcinomas de cólon.

Como descrito acima, nossos dados sugerem que a infecção pelo *H. pylori* pode ser um fator de risco coadjuvante na ocorrência dos adenomas colônicos. Essa associação foi mais evidente em mulheres, nos adenomas tubulares e de localização distal no cólon. Por se tratar de estudo epidemiológico, não conseguimos estabelecer de forma consistente uma relação de causa e efeito entre os pólipos adenomatosos do cólon e a infecção pela bactéria. Avaliações epidemiológicas multicêntricas e pesquisas básicas de fisiopatologia poderão, no futuro, esclarecer melhor essa associação.

7 CONCLUSÕES

Nossos dados nos permitem concluir que:

- Há uma associação entre a infecção pelo *H. pylori* e a presença de pólipos adenomatosos no cólon.
- Essa associação ocorreu principalmente em mulheres, em adenomas tubulares e nas lesões localizadas em reto e sigmóide.
- A idade dos pacientes não interferiu nessa associação.

REFERÊNCIAS

- 1 MARSHALL, B.J.; WARREN, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet**, v. 2, p. 1311-1314, June 1984.
- 2 DRUMM, B.; ROWLAND M. The epidemiology of *Helicobacter pylori*: Where to from here? **J Pediatr Gastroenterol Nut**, v. 36, n. 1, p. 7-8, Jan. 2003.
- 3 WARREN, J.R. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**, v. 1, n. 8336, p. 1273, 1983. Letter to the editor.
- 4 MARSHALL, B.J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. **Lancet**, v. 1, n. 8336, p. 1273-1275, June 1983. Letter to the editor.
- 5 MÉGRAUD, F. When and how does *Helicobacter pylori* infection occur?, **Gastroenterol Clin Biol**, v. 27, p. 374-379, Mar. 2003.
- 6 ZATERKA, S.; EISIG, J.N.; CHINZON, D.; ROTHSTEIN, W. Factors related to *Helicobacter pylori* Prevalence in an Adult Population in Brazil. **Helicobacter**, v. 12, n. 1, p. 82-88, Feb. 2007.
- 7 ZATERKA, S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children population in Brazil. **Gut**, v. 51, p. A93, 2002. Supplement 3.
- 8 OLIVEIRA, A.M.; QUEIROZ, D.M.; ROCHA, G.A.; MENDES, E.N. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low socioeconomic level in Belo Horizonte, Brazil. **Am J Gastroenterol**, v. 89, n. 12, p. 2201-2204, Dec. 1994.
- 9 LYRA, A.C.; SANTANA, G.; SANTANA, N.; SILVANY-NETO, A.; MAGALHÃES, E.; PEREIRA, E.M.; MASCARENHAS, R.; LYRA, M.C.; VEIGA, A.; FERREIRA, K.; ZATERKA, S.; LYRA, L.G. Seroprevalence and Risk Factors associated with *Helicobacter pylori* Infection in Blood Donors in Salvador, Northeast-Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 7, n. 5, p. 339-345, Oct. 2003.
- 10 RODRIGUES, M.N.; QUEIROZ, D.M.; RODRIGUES, R.T.; ROCHA, A.M.; LUZ, C.R.; BRAGA, L.L. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Fortaleza, Northeastern Brazil. **Rev Saúde Pública**, v. 39, n. 5, p. 847-849, Oct. 2005.

- 11 SOUTO, F.J.; FONTES, C.J.; ROCHA, G.A.; DE OLIVEIRA, A.M.; MENDES, E.N.; QUEIROZ, D.M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a rural area of the state of Mato Grosso, Brazil. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 93, n. 2, p. 171-174, Mar/Apr. 1998.
- 12 NASCIMENTO, R.S.; VALENTE, S.R.; OLIVEIRA, L.C. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in chronic chagasic patients, and in the rural and urban population from Uberlândia, Minas Gerais, Brazil. **Rev Inst Med Trop São Paulo**, v. 44, n. 5, p. 251-254, Sept/Oct. 2002.
- 13 ISRAEL, D.A.; PEEK, R.M. Review Article: pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 15, n. 9, p. 1271-1290, Sept. 2001.
- 14 HÖCKER, M.; HOHENBERGER, P. *Helicobacter pylori* Virulence Factors – One Part of a Big Picture. **Lancet**, v. 362, n. 9391, p. 1231-1233, Oct. 2003.
- 15 RADOSZ-KOMONIEWSKA, H.; BEK, T.; JÓZWIAK, J.; MARTIROSIAN, G. Pathogenicity of *Helicobacter pylori* Infection. **Clin Microbiol Infect Dis**, v. 11, n. 8, p. 602-610, Aug. 2005.
- 16 HATAKEYAMA, M.; BRZOZOWSKI, T. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. **Helicobacter**, v. 11, p. 14-20, Oct. 2006. Supplement 1.
- 17 WAGNER, S.; HARUMA, K.; GLADZIWA, U.; SOUDAH, B.; GEBEL, M.; BLECK, J.; SCHIMIDT, H.; MANNS, M. *Helicobacter pylori* Infection and Serum Pepsinogen A, Pepsinogen C, and Gastrin in Gastritis and Peptic Ulcer: Significance of Inflammation and Effect of Bacterial Eradication. **Am J Gastroenterol**, v. 89 n. 8, p. 1211-1218, Aug. 1994.
- 18 KONTUREK, S.J.; KONTUREK, P.C.; HARTWICH, A.; HAHN, E.G. *Helicobacter pylori* infection and gastrin and cyclooxygenase expression in gastric and colorectal malignancies. **Regul Peptides**, v. 93, n. 1-3, p. 13-19, Sept. 2000.
- 19 KONTUREK, P.C.; KANIA, J.; KONTUREK, J.W.; NIKIFORUK, A.; KONTUREK, S.J.; HAHN, E.G. *H. pylori* infection, atrophic gastritis, cytokines, gastrin, COX-2, PPAR γ and impaired apoptosis in gastric carcinogenesis. **Med Sci Monit**, v. 9, n. 7, p. SR65-78, 2003. Special Report.
- 20 FRANCESCHI, F.; GASBARRINI, A. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**, v. 21, n. 2, p. 325-334, 2007.

- 21 MEUCCI, G.; TATARELLA, M.; VECCHI, M.; RANZI, M.L.; BIGUZZI, E.; BECCARI, G.; CLERICI, E.; DE FRANCHIS, R. High prevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with colonic adenomas and carcinomas. **J Clin Gastroenterol**, v. 25, n. 4, p. 605-607, Dec. 1997.
- 22 BREUER-KATSCHINSKI, B.; NEMES, K.; MARR, A.; RUMP, B.; LEIENDECKER, B.; BREUER, N.; GOEBELL, H. and the Colorectal Adenoma Study Group. *Helicobacter pylori* and the risk of colonic adenomas. **Digestion**, v. 60, n. 3, p. 210-215, 1999.
- 23 HARTWICH, J.; KONTUREK, S.J.; PIERZCHALSKI, P.; ZUCHOWICZ, M.; KONTUREK, P.C.; BIELÁNSKI, W.; MARLICZ, K.; STARZYNSKA, T.; LAWNICZAK, M. Molecular basis of colorectal cancer – role of gastrin and cyclooxygenase-2. **Med Sci Monit**, v. 7, n. 6, p. 1171-1181, Nov/Dec. 2001.
- 24 FIREMAN, Z.; TROST, L.; KOPELMAN, Y.; SEGAL, A.; STERNBERG, A. *Helicobacter pylori*: seroprevalence and colorectal cancer. **Isr Med Assoc J**, v. 2, n. 1, p. 6-9, Jan. 2000.
- 25 MIZUNO, S.; MORITA, Y.; INUI, T.; ASAKAWA, A.; UENO, N.; ANDO, T.; KATO, H.; UCHIDA, M.; YOSHIKAWA, T.; INUI, A. *Helicobacter pylori* infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy. **Int J Cancer**, v. 117, n. 6, p. 1058-1059, Dec. 2005.
- 26 SHMUELY, H.; PASSARO, D.; FIGER, A.; NIV, Y.; PITLIK, S.; SAMRA, Z.; KOREN, R.; YAHAV, J. Relationship between *Helicobacter pylori* CagA status and colorectal cancer. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 12, p. 3406-3410, Dec. 2001.
- 27 HARTWICH, A.; KONTUREK, S.J.; PIERZCHALSKI, P.; ZUCHOWICZ, M.; LABZA, H.; KONTUREK, P.C.; KARCZEWSKA, E.; BIELANSKI, W.; MARLICZ, K.; STARZYNSKA, T.; LAWNICZAK, M.; HAHN, E.G. *Helicobacter pylori* infection, gastrin, cyclooxygenase-2, and apoptosis in colorectal cancer. **Int J Colorectal Dis**, v.16, n. 4, p. 202-210, Aug. 2001.
- 28 SIDDHESHWAR, R.K.; MUHAMMAD, K.B.; GRAY, J.C.; KELLY, S.B. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* in patients with colorectal polyps and colorectal carcinoma. **Am J Gastroenterol**, v. 96, n. 1, p. 84-88, Jan. 2001.

- 29 LIMBURG, P.J.; STOLZENBERG-SOLOMON, R.Z.; COLBERT, L.H.; PEREZ-PEREZ, G.I.; BLASER, M.J.; TAYLOR, P.R.; VIRTAMO, J.; ALBANES, D. *Helicobacter pylori* seropositivity and colorectal cancer risk: a prospective study on male smokers. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v .11, n. 10, p. 1095-1099, Oct. 2002.
- 30 THORBURN, C.M.; FRIEDMAN, G.D.; DICKINSON, C.J.; VOGELMAN, J.H.; ORENTREICH, N.; PARSONNET, J. Gastrin and Colorectal Cancer: a prospective study. **Gastroenterology**, v. 115, n. 2, p. 275-280, Aug. 1998.
- 31 MOSS, S.F; NEUGUT A.I.; GARBOWISKI, G.C.; WANG, S.; TREAT, M.R.; FORDE, K.A. *Helicobacter pylori* seroprevalence and colorectal neoplasia evidence against an association. **J Natl Cancer Inst**, v. 87, n. 10, p. 762-763, May 1995.
- 32 CICCOTOSTO, G.D.; McLEISH, A.; HARDY, K.J.; SHULKES, A. Expression, processing, and secretion of gastrin in patients with colorectal carcinoma. **Gastroenterology**, v. 109, n. 4, p. 1142-1153, Oct.1995.
- 33 PENMAM, I.D.; EL-OMAR, E.; ARDILL, J.E.; MCGREGOR, J.R.; GALLOWAY, D.J.; O'DWYER, P.J.; MCCOLL, K.E. Plasma gastrin concentrations are normal in patients with colorectal neoplasia and unaltered following tumor resection. **Gastroenterology**, v. 106, n. 5, p. 1263-1270, May 1994.
- 34 MACHIDA-MONTANI, A.; SASAZUKI, S.; INOUE, M.; NATSUKAWA, S.; SHAURA, K.; KOIZUMI, Y.; KASUGA, Y.; HANAOKA, T.; TSUGANE, S. Atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, and colorectal cancer risk: a case-control study. **Helicobacter**, v. 12, n. 4, p. 328-332, Aug. 2007.
- 35 ZUMKELLER, N.; BRENNER, H.; ZWAHLEN, M.; ROTHENBACHER, D. *Helicobacter pylori* infection and Colorectal cancer risk: a meta-analysis. **Helicobacter**, v. 11, n. 2, p. 75-80, Apr. 2006.
- 36 DOENGES, J.L. Spirochetes in the gastric glands of Macacus Rhesus and of man without related disease. **Arch Pathol**, v.25, p. 469-477, 1939.
- 37 KRIENITZ, W. Ueber das Auftreten von Spirochäten ver-shiedener Form im Mageninhalt bei Carcinoma ventriculi. **Detsh Med Wochenschr**, v. 32, p. 872, 1906.
- 38 APPELMANS, R.; VASSILIADIS, P. Étude sur la flore microbienne dès ulcères gastro-duodénaux et des cancers gastriques. **Rev Belge Sc Med**, v.4, p. 198-203, 1932.

- 39 PALMER, E.D. Investigation of the gastric mucosa spirochetes of the human. **Gastroenterology**, v. 27, n. 2, p. 218-220, Aug. 1954.
- 40 STEER, H.W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. **J Clin Pathol**, v. 28, n. 8, p. 639-646, Aug. 1975.
- 41 McNULTY, C.A.; WATSON, D.M. Spiral bacteria of the gastric antrum. **Lancet**, v. 1, n. 8385, p. 1068-1069, May.1984. Letter to the editor.
- 42 LANGENBERG, M.L.; TYTGAT, G.N.J.; SCHIPPER, M.E.I.; RIETRA, P.J.G.M.; ZANEN, H.C. Campylobacter-like organisms in the stomach of patients and healthy individuals. **Lancet**, v.1, n. 8390, p. 1348-1349, June1984. Letter to the editor.
- 43 ELDRIDGE, J.; LESSELLS, A.M.; JONES, D.M. Antibody to spiral organisms on gastric mucosa. **Lancet**, v. 1, n. 8388, p. 1237, June 1984.
- 44 MARSHALL, B.J.; ARMSTRONG, J.A., McGECHIE D.B. Attempt to fulfill Koch's postulates for Campylobacter pylori. **Med J Aust**. v. 142, p. 436-9, 1985.
- 45 GOODWIN, C.S.; ARMSTRONG, J.A.; CHILVERS, T.; PETERS, M.; COLLINS, M.D.; SLY, L.; McCONNELL, W.; HARPER, W.E.S. Transfer of Campylobacter pylori and Campylobacter mustelae to Helicobacter gen. nov. as Helicobacter pylori comb. nov. and Helicobacter mustelae comb. nov., respectively. **Int J Syst Bacteriol**, v. 39, n. 4, p. 397-405, 1989.
- 46 PAJARES, J.M.; GISBERT, J.P. *Helicobacter pylori*: its discovery and relevance for medicine. **Rev Esp Enferm Dig**, v.98, n. 10, p. 770-785, Oct. 2006.
- 47 NEIGER, R.; DIETERICH, C.; BURNENS, A.; WALDVOGEL, A.; CORTHÉSY-THEULAZ, I.; HALTER, F.; LAUTERBURG, B.; SCHMASSMANN, A. Detection and Prevalence of Helicobacter infection in Pet Cats. **J Clin Microbiol**, v. 36, n. 3, p. 634-637 Mar. 1998.
- 48 De BOCK, M.; DECOSTERE, A.; VAN DEN BULCK, K.; BAELE, M.; DUCHATEAU, L.; HAESBROUCK, F.; DUCATELLE, R. The inflammatory response in the Mouse Stomach to *Helicobacter bizzozeronii*, *Helicobacter salomonis* and Two *Helicobacter felis* Strains. **J Comp Pathol**, v. 133, n. 2-3, p. 83-91, Aug/Oct. 2005.

- 49 FOX, J.G. Non-human reservoirs of *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther**, v.9, p. 93-103, 1995. Supplement 2.
- 50 CARVALHAES, A.; MAGUILNIK, I.; EISIG, J.N.; ZATERKA, S. e Núcleo Brasileiro para o estudo do *Helicobacter pylori*. **Helicobacter pylori Presente – Passado – Futuro**. São Paulo: Atha Comunicação e Editora, 2006.
- 51 FRENCK Jr, R.W.; CLEMENS, J. Helicobacter in the Developing World. **Microbes Infection**, v. 5, n. 8, p. 705-713, July 2003.
- 52 PEREZ-PEREZ, G.I.; ROTHENBACHER, D.; BRENNER, H. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. **Helicobacter**, v. 9, p. 1-6, 2004. Supplement 1.
- 53 CHEN, L.K.; HWANG, S.J.; WU, T.C.; CHU, C.H.; SHAW, C.K. *Helicobacter pylori* and Hepatitis a Virus Infection in School-aged Children on Two Isolated Neighborhood Island in Taiwan. **Helicobacter**, v. 8, n. 3, p. 168-172, June 2003.
- 54 MOREIRA Jr, E.D.; NASSRI, V.B.; SANTOS, R.S.; MATOS, J.F.; DE CARVALHO, W.A.; SILVANI, C.S.; SANT'ANA, C.S. Association of *Helicobacter pylori* infection and giardiasis: results from a study of surrogate markers for fecal exposure among children. **World J Gastroenterol**, v. 11, n. 18, p. 2759-2763, 2005.
- 55 KARITA, M.; TERAMUKAI, S.; MATSUMOTO, S. Risk of *Helicobacter pylori* transmission from drinking well water is higher than that from infected intrafamilial members in Japan. **Dig Dis Sci**, v. 48, n. 6, p. 1062-1067, June 2003.
- 56 CZESNIKIEWICZ-GUZIŁ, M.; KARCZEWSKA, E.; BIELÁŃSKI, W.; GUZIŁ, T.J.; KAPERA, P.; TARGOSZ, A.; KONTUREK, S.J.; LOSTER, B. Association of the Presence the *Helicobacter pylori* in the Oral Cavity and in the Stomach. **J Physiol Pharmacol**, v. 55, p. 105-115, July 2004. Supplement 2.
- 57 PARSONNET, J.; SHMUELY, H.; HAGGERTY, T. Fecal and Oral Shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. **JAMA**. v. 282, n. 23, p. 2240-2245, Dec. 1999.
- 58 NÜRNBERG, M.; SCHULZ, H.J.; RÜDEN, H.; VOGT, K. Do Conventional Cleaning and Disinfection Techniques Avoid the Risk of Endoscopic *Helicobacter pylori* transmission? **Endoscopy**, v. 35, n. 4, p. 295-299, Apr. 2003.

- 59 GOODMAN, K.J.; COCKBURN, M. The Role of Epidemiology in Understanding the Health Effects of *Helicobacter pylori*. **Epidemiology**, v. 12, n. 2, p. 266-271, Mar. 2001.
- 60 TORRES, J.; PÉREZ-PÉREZ, G.; GOODMAN, K.J.; ATHERTON, J.C.; GOLD, B.D.; HARRIS, P.R.; LA GARZA, A.M.; GUARNER, J.; MUÑOZ, O. A Comprehensive Review of the Natural History of *Helicobacter pylori* Infection in Children. **Arch Med Res**, v. 31, n. 5, p. 431-469, Sept/Oct. 2000.
- 61 CZINN, S.J. *Helicobacter pylori* Infection: Detection, Investigation and Management. **J Pediatr**, v. 146, p. S21-S26, Mar. 2005. Supplement 3.
- 62 MALATY, H.M.; PAYKOV, V.; BYKOVA, O.; ROSS, A.; GRAHAM, D.P.; ANNEGER, J.F.; GRAHAM, D.Y. *Helicobacter pylori* and Socioeconomic factors in Russia. **Helicobacter**, v.1, n. 2, p. 82-87, June 1996.
- 63 ROOSENDAAL, R.; KUIPERS, E.J.; BUITENWERF, J.; VAN UFFELEN, C.; MEUWISSEN, S.G.; VAN KAMP, G.J.; VANDENBROUCKE-GRAULS, C.M. *Helicobacter pylori* and the Birth Cohort Effect: Evidence of a Continuous Decrease of Infection Rates in Childhood. **Am J Gastroenterol**, v.92, n. 9, p. 1480-1482, Sept. 1997.
- 64 FUJISAWA, T.; KUMAGAI, T.; AKAMATSU, T.; KIYOSAWA, K.; MATSUNAGA, Y. Changes in Seroepidemiological Pattern of *Helicobacter pylori* and Hepatitis A Virus Over the Last 20 Years in Japan. **Am J Gastroenterol**, v. 94, n. 8, p. 2094-2099, Aug. 1999.
- 65 PARENTE, J.M.; DA SILVA, B.B.; PALHA-DIAS, M.P.; ZATERKA, S.; NISHIMURA, N.F.; ZEITUNE, J.M. *Helicobacter pylori* Infection in Children of Low and High Socioeconomic Status in Northeastern Brazil. **Am J Trop Med Hyg**, v. 75, n. 3, p. 509-512, Sept. 2006.
- 66 MALATY, H.M.; EL-KASABANY, A.; GRAHAM, D.Y.; MILLER, C.C.; REDDY, S.G.; SRINIVASAN, S.R.; YAMAOKA, Y.; BERENSON, G.S. Age at Acquisition of *Helicobacter pylori* Infection: a Follow-up Study from Infancy to Adulthood. **Lancet**, v. 359, n. 9310, p. 931-935, Mar. 2002.
- 67 SUERBAUM, S.; MICHETTI, P. Medical Progress: *Helicobacter pylori* Infection. **N Engl J Med**. v. 347, n. 15, p. 1175-1186, Oct. 2002.

- 68 EVERHART, J.E. Recent Developments in the Epidemiology of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterol Clin North Am.** v.29, n. 3, p. 559-78, Sept. 2000.
- 69 MOAYYEDI, P.; AXON, A.T.; FELTBOWER, R.; DUFFETT, S.; CROCOMBE, W.; BRAUNHOLTZ, D.; RICHARDS, I.D.; DOWELL, A.C.; FORMAN, D. Relation of Adult Lifestyle and Socioeconomic Factors to the Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection. **Int J Epidemiol**, v. 31, n. 3, p. 624-631, June 2002.
- 70 TINDBERG, Y.; BENGTSSON, C.; GRANATH, F.; BLENNOW, M.; NYRÉN, O.; GRANSTRÖM, M. *Helicobacter pylori* Infection in Swedish School Children: Lack of Evidence of Child-to-child Transmission Outside the Family. **Gastroenterology**, v. 121, N. 2, p. 310-316, Aug. 2001.
- 71 BARDHAN, P.K. Epidemiological Features of *Helicobacter pylori* Infection in Developing Countries. **Clin Infect Dis**, v. 25, n. 5, p. 973-978, Nov.1997.
- 72 THOMAS, J.E.; DALE, A.; HARDING, M.; COWARD, W.A.; COLE, T.J.; WEAVER, L.T. *Helicobacter pylori* Colonization in Early Life. **Pediatr Res**, v. 45, n. 2, p. 218-223, Feb. 1999.
- 73 BROWN, L.M. *Helicobacter pylori*: Epidemiology and Routes of Transmission. **Epidemiol Rev**, v. 22, n. 2, p. 283-97, 2000
- 74 ERNEST, P.B.; GOLD, B.D. The Disease Aspectum of *Helicobacter pylori*: The Immunopathogenesis of gastroduodenal Ulcer and Gastric Cancer. **Annu Rev Microbiol**. v. 54, p. 615-40, 2000.
- 75 CORDEIRO F.T.M.; MORAES FILHO J.P.P.; MAGALHÃES A.F.N.; GUARITA D.R.; DANTAS W.; KOTZE L.M.S.; HABR-GAMA A.; MATTOS A.A.; ALVES J.G. **Condutas em Gastroenterologia**. São Paulo: Revinter, 2004.
- 76 ISRAEL, D.A.; JR PEEK, R.M. The Role of Persistence in *Helicobacter pylori* Pathogenesis. **Curr Opin Gastroenterol**, v. 22, n. 1, p. 3-7, Jan. 2006.
- 77 GEBERT, B.; FISCHER, W.; HAAS, R. The *Helicobacter pylori* Vacuolating Cytotoxin: From Cellular Vacuolation to Immonosuppressive Activities. **Rev Physiol Biochem Pharmacol**, v. 152, p. 205-220, July 2004.

- 78 SLOMIANY, A.; NISHIKAWA, H.; PIOTROWSKY, J.; OKAZAKI, K.; SLOMIANY, A. Lipolytic Activity of *Campylobacter Pylori*: effect of sofalcone. **Digestion**. v. 43, n. 1-2, p. 33-40, 1989.
- 79 COELHO, L.G.V.; ZATERKA, S.; REPRESENTANTES INDICADOS PELA FEDERAÇÃO DE GASTROENTEROLOGIA E NÚCLEO BRASILEIRO PARA O ESTUDO DO *HELICOBACTER*. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. **Arq. Gastroenterol**, v. 42, n. 2, Apr/june 2005.
- 80 ASHTON-KEY, M.; DISS, T.C.; ISAACSON, P.G. Detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsy and resection specimens. **J Clin Pathol**, v. 49, n. 2, p. 107-111, Feb. 1996.
- 81 VAIRA, D.; GATTA, L.; RICCI, C.; MIGLIOLI, M. Review article: diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 16, p. 16-23, Mar. 2002. Supplement 1.
- 82 MIDOLO, P.; MARSHALL, B.J. Accurate diagnosis of *Helicobacter pylori*. Urease tests. **Gastroenterol Clin North Am**. v. 29, n. 4, p. 871-878, Dec.2000.
- 83 NISHIKAWA, K.; SUGIYAMA, T.; KATO, M.; ISHIZUKA, J.; KAGAYA, H.; HOKARI, K.; ASAKA, M. A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and ¹³C-urea breath test. **Gastrointest Endosc**, v. 51, n. 2, p.164-168, Feb. 2000.
- 84 TU, T.C.; LEE, C.L.; WU, C.H.; CHEN, T.K.; CHAN, C.C.; HUANG, S.H.; LEE, M.S.S.C. Comparison of invasive and noninvasive tests for detecting *Helicobacter pylori* infection in bleeding peptic ulcers. **Gastrointest Endosc**, v. 49, n.3, p. 302-306, Mar. 1999.
- 85 MÉGRAUD, F. Advantages and disadvantages of current diagnostic tests for the detection of *Helicobacter pylori*. **Scand J Gastroenterol Suppl**, v. 21, p. 57-62, 1996. Supplement 215.
- 86 LAINE, L.; CHUN, D.; STEIN, C.; EL-BEBLAWI, I.; SHARMA, V.; CHANDRASOMA, P. The influence of size or number of biopsies on rapid urease tests results: a prospective evaluation. **Gastrointest Endosc**. v. 43, n. 1, p. 49-53, Jan.1996.

- 87 LIN, S.Y.; JENG, Y.S.; WANG, C.K.; KO, F.T.; LIN, K.Y.; WANG, C.S.; LIU, J.D.; CHEN, P.H.; CHANG, J.G. Polymerase chain reaction diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastroduodenal diseases: comparison with culture and histopathological examinations. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 3, p. 286-289, Mar. 1996.
- 88 LOY, C.T.; IRWIG, L.M.; KATELARIS, P.H.; TALLEY, N.J. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. **Am J Gastroenterol**, v. 91, n. 6, p. 1138-1344, June 1996.
- 89 BASSO, D.; STEFANI, A.; BRIGATO, L.; NAVAGLIA, F.; GRECO, E.; ZAMBON, C.F.; PIVA, M.G.; TOMA, A.; DI MARIO, F.; PLEBANI, M. Serum antibodies anti-*H. Pylori* and anti-CagA: a comparison between for different assays. **J Clin Lab Anal**, v.13, n. 4, p.194-198, 1999.
- 90 VAN DER ENDE A., VAN DER HULST R.W., ROORDA P., TYTGAT G.N., DANKEST J. Evaluation of three commercial serological tests with different methodologies to asses *Helicobacter pylori* infection. **J Clin Microbiol**, v. 37, p. 4120-4122, 1999.
- 91 LAINE, L.; ESTRADA, R.; TRUJILLO, M.; KNIGGE, K.; FENNERTY, B.M. Effect of Proton-Pump Inhibitor Therapy on Diagnostic Testing for *Helicobacter pylori*. **Ann Intern Med**, v. 129, n. 7, p.547-550, Oct. 1998.
- 92 VAIRA, D.; MALFERTHEINER, P.; MÉGRAUD, F.; AXON, A.T.; DELTENRE, M.; HIRSCHL, A.M.; GASBARRINI, G.; O'MORAIN, C.; GARCIA, J.M.; QUINA, M.; TYTGAT, G.N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. **Lancet**, v. 354, n. 9172, p. 30-33, July 1999.
- 93 KROGFELT, K.A.; LEHOURS, P.; MÉGRAUD, F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 10, p. 5-13, Sept. 2005. Supplement 1.
- 94 EL-OMAR, E.M.; PENMAN, I.D.; ARDILL, J.E.; CHITTAJALLU, R.S.; HOWIE, C.; MCCOLL, K.E. *Helicobacter pylori* infection and Abnormalities of Acid Secretion in Patients with duodenal Ulcer Disease. **Gastroenterology**, v. 109, n. 3, p. 681-691, Sept. 1995.
- 95 HOGAN, D.L.; RAPIER, R.C.; DREILINGER, A.; KOSS, M.A.; BASUK, P.M.; WEINSTEIN, W.M.; NYBERG, L.M.; ISENBERG, J.I. Duodenal Bicarbonate Secretion: Eradication of *Helicobacter pylori* and Duodenal Structure and Function in Humans. **Gastroenterology**, v. 110, n. 3, p. 705-716, Mar. 1996.

- 96 UEMURA, N.; OKAMOTO, S.; YAMAMOTO, S.; MATSUMURA, N.; YAMAGUCHI, S.; YAMAKIDO, M.; TANIYAMA, K.; SASAKI, N.; SCHLEMPER, R.J. *Helicobacter pylori* infection and the Development of Gastric Cancer. **N Engl J Med**, v. 345, n. 11, p. 784-789, Sept. 2001.
- 97 HOUGHTON, J.; WANG, T.C. *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: a new Paradigm for Inflammation-Associated Epithelial Cancers. **Gastroenterology**, v. 128, n. 6, p. 1567-1578, May 2005.
- 98 LAUREN, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and sp-called intestinal type carcinoma: an attempt at a histological classification. **Acta Pathol Microbiol Scand**, v. 64, p. 31-49, 1965.
- 99 WOTHERSPOOM, A.C.; ORTIZ-HIDALGO, C.; FALZON, M.R.; ISAACSON, P.G. *Helicobacter pylori*- associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. **Lancet**, v. 388, n. 8776, p. 1175-1176, Nov.1991.
- 100 THIEDE, C.; MORGNER, A.; ALPEN, B.; WUNDISH, T.; HERMANN, J.; RITTER, M.; EHNINGER, G.; STOLTE, M.; BAYERDORFFER, E.; NEUBAUER, A. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT Linphoma? **Gastroenterology**, v. 113, p. S61-S64, Dec. 1997. Supplement 6.
- 101 WOTHERSPOON, A.C.; DOGLIONI, C.; DISS, T.C.; PAN, L.; MOSCHINI, A.; BONI, M. de; ISAACSON, P.G. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. **Lancet**, v. 342, n. 8871, p. 575-577, Sept.1993.
- 102 MATYSIAK-BUDNIK, T.; LASZEWICZ, W.; LAMARQUE, D.; CHAUSSADE, S. *Helicobacter pylori* and Non-Malignant Diseases. **Helicobacter**, v. 11, p. 27-31, Oct. 2006. Supplement 1.
- 103 SINGH, R.K.; McMAHON, A.D.; PATEL, H.; PACKARD, C.J.; RATHBONE, B.J.; SAMANI, N.J. Prospective analysis of the association of infection with CagA bearing strains of *Helicobacter pylori* and coronary heart disease. **Heart**, v. 88, n. 1, p. 43-46, July 2002.
- 104 MAJKA, J.; RÓG, T.; KONTUREK, P.C.; KONTUREK, S.J.; BIELANSKI, W.; KOWALSKY, M.; SZCZUDLIK, A. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. **Med Sci Monit**, v. 8, n. 10, p. CR675-684, Oct. 2002.

- 105 ROIVAINEN, M.; VIIK-KAJANDER, M.; PALOSUO, T.; TOIVANEN, P.; LEINONEN, M.; SAIKKU, P.; TENKANEN, L.; MANNINEN, V.; HOVI, T.; MÄNTTÄRI, M. Infections, inflammation, and the Risk of Coronary Heart Disease. **Circulation**, v. 101, n. 3, p. 252-257, Jan. 2000.
- 106 KOWALSKI, M.; REES, W.; KONTUREK, P.C.; GROVE, R.; SCHEFFOLD, T.; MEIXNER, H.; BRUNEC, M.; FRANZ, N.; KONTUREK, J.W.; PIENIAZEK, P.; HAHN, E.G.; KONTUREK, S.J.; THALE, J.; WARNECKE, H. Detection of *Helicobacter pylori* specific DNA in human atheromatous coronary arteries and its association to prior myocardial infarction and unstable angina. **Dig Liver Dis**, v. 34, n. 6, p. 398-402, June 2002.
- 107 FUKUDA, K.; KUROKI, T.; TAJIMA, Y.; TSUNEOKA, N.; KITAJIMA, T.; MATSUZAKI, S.; FURUI, J.; KANEMATSU, T. Comparative analysis of *Helicobacter* DNAs and biliary pathology in patients with and without hepatobiliary cancer. **Carcinogenesis**, v. 23, n. 11, p. 1927-1931, Nov. 2002.
- 108 GARBARRINI, A; FRANCESCHI, F.; TARTAGLIONE, R.; LANDOLFI, R.; POLO, P.; GASBARRINI, G. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. **Lancet**, v. 352, n. 9131, p. 878, Sept. 1998.
- 109 FRANCESCHI, F.; CHRISTODOULIDES, N.; KROLL, M.; GENTA, R.M. *Helicobacter pylori* and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. **Ann Intern Med**, v. 140, n. 9, p. 766-767, May 2004. Letter to the editor.
- 110 ANNIBALE, B.; CAPURSO, G.; LAHNER, E.; PASSI, S.; RICCI, R.; MAGGIO, F.; DELLE FAVE, G. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. **Gut**, v. 52, n. 4, p. 496-501, Apr. 2003.
- 111 CAPPELL, M.S. The pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis of colon cancer and adenomatous polyps. **Med Clin N Am**, v. 89, p. 1-42, 2005.
- 112 HEALD, R.J.; BUSSEY, H.J. Clinical experiences at St. Mark's Hospital with multiple synchronous cancers of the colon and rectum. **Dis Colon Rectum**, v. 18, n. 1, p. 6-10, Jan./Fev. 1975.
- 113 STRYKER, S.J.; WOLFF, B.G.; CULP, C.E.; LIBBE, S.D.; ILSTRUP, D.M.; MACCARTY, R.L. Natural history of untreated colonic polyps. **Gastroenterology**, v. 93, n. 5, p. 1009-1013, Nov. 1987.

- 114 CLARK, J.C.; COLLAN, Y.; EIDE, T.J.; ESTÈVE, J.; EWEN, S.; GIBBS, N.M.; JENSEN, O.M.; KOSKELA, E.; MACLENNAN, R.; SIMPSON, J.G. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. **Int J Cancer**, v. 36, n. 2, p. 179-186, Aug. 1985.
- 115 JOHNSON, C.D.; ILSTRUP, D.M.; FISH, N.M.; SAUERWINE, S.A.; MACCARTY, R.L.; STEPHENS, D.H.; WARD, E.M.; LANTZ, E.J.; CARLSON, H.C. Barium enema: detection of colonic lesions in a community population. **AJR Am Roentgenol**, v. 167, n. 1, p. 39-43, July 1996.
- 116 JEMAL, A.; TIWARI, R.C.; MURRAY, T.; GHAFOR, A.; SAMUELES, A.; WARD, E.; FEUER, E.J.; THUN, M.J.; AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer statistics 2004. **CA Cancer J Clin**, v. 54, n. 1, p. 8-29, 2004.
- 117 HAENSZEL, W.; KURIHARA, M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States. **J Natl Cancer Inst**, v. 40, n. 1, p. 43-68, Jan. 1968.
- 118 VOGELSTEIN, B.; FEARON, E.R.; HAMILTON, S.R.; KERN, S.E.; PREISINGER, A.C.; LEPPERT, M.; NAKAMURA, Y.; WHITE, R.; SMITS, A.M.; BOS, J.L. Genetic alterations during colorectal-tumor development. **N Engl J Med**, v. 319, n. 9, p. 525-532, Sept. 1988.
- 119 MIYAKI, M.; KONISHI, M.; KIKUCHI-YANOSHITA, R.; ENOMOTO, M.; IGARI, T.; TANAKA, K.; MURAOKA, M.; TAKAHASHI, H.; AMADA, Y.; FUKAYAMA, M.; MAEDA, Y.; IWAMA, T.; MISHIMA, Y.; MORI, T.; KOIKE, M. Characteristics of Somatic Mutation of the Adenomatous Polyposis Coli Gene in Colorectal Tumors. **Cancer Res**, v. 54, n. 11, p. 3011-20, June 1994.
- 120 YASHIRO, M.; CARETHERS, J.M.; LAGHI, L.; SAITO, K.; SLEZAK, P.; JARAMILLO, E.; RUBIO, C.; KOIZUMI, K.; HIRAKAWA, K.; BOLAND, C.R. Genetic Pathways in the Evolution of Morphologically Distinct Colorectal Neoplasms. **Cancer Res**, v. 61, n. 6, p. 2676-2683, Mar. 2001.
- 121 BAKER, S.J.; FEARON, E.R.; NIGRO, J.M.; HAMILTON, S.R.; PREISINGER, A.C.; JESSUP, J.M.; VANTUINEN, P.; LEDBETTER, D.H.; BARKER, D.F.; NAKAMURA, Y.; WHITE, R.; VOGELSTEIN, B. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. **Science**, v. 244, n. 4901, p. 217-221, Apr. 1989.
- 122 REX, D.K. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. **Am J Gastroenterol**, v. 90, n. 3, p. 353-365, Mar. 1995.

- 123 LIEBERMAN, D. Rectal bleeding and diminutive colon polyps. **Gastroenterology**, v. 126, n. 4, p. 1167-1174, Apr. 2004.
- 124 MACRAE, F.A.; ST JOHN, D.J. Relationship between patterns of bleeding and Hemoccult sensitivity in patients with colorectal cancers or adenomas. **Gastroenterology**, v. 82, p. 891-898, May 1982.
- 125 REX, D.K.; RAHMANI, E.Y.; HASEMAN, J.H.; LEMMEL, G.T.; KASTER, S.; BUCKLEY, J.S. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. **Gastroenterology**, v. 112, n. 1, p. 17-23, Jan 1997.
- 126 WINAWER, S.J.; STEWART, E.T.; ZAUBER, A.G.; BOND, J.H.; ANSEL, H.; WAYE, J.D.; HALL, D.; HAMLIN, J.A.; SCHAPIRO, M.; O'BRIEN, M.J.; STERNBERG, S.S.; GOTTLIEB, L.S. A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. National Polyp Study Work Group. **N Engl J Med**, v. 342, n. 24, p. 1766-1772, June 2000.
- 127 BOMBI, J.A. Polyps of the colon in Barcelona, Spain. An autopsy study. **Cancer**, v. 61, n. 7, p. 1472-1476, Apr. 1988.
- 128 REX, D.K.; CUTLER, C.S.; LEMMEL, G.T.; RAHMANI, E.Y.; CLARK, D.W.; HELPER, D.J.; LEHMAN, G.A.; MARK, D.G. Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. **Gastroenterology**, v. 112, n. 1, p. 24-28, Jan. 1997.
- 129 KONISHI, K.; KANEKO, K.; KURAHASHI, T.; YAMAMOTO, T.; KUSHIMA, M.; KANDA, A.; TAJIRI, H.; MITAMURA, K. A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: a prospective study. **Gastrointest Endosc**, v. 57, n. 1, p. 48-53, Jan. 2003.
- 130 TOGASHI, K.; KONISHI, F.; ISHIKUZA, T.; SATO, S.; SENBA, S.; KANAZAWA, K. Efficacy of magnifying endoscopy in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic polyps of the large bowel. **Dis Colon Rectum**, v. 42, n. 12, p. 1602-1608, Dec.1999.
- 131 HAMILTON, S.R.; AALTONEN, L.A. (Eds): **WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system**. IARC Press: Lyon, Oct. 2000.

- 132 AYDIN, A.; KARASU, Z.; ZEYTINOGLU, A.; KUMANLIOGLU, K.; OZACAR, T. Colorectal Adenomatous Polyps and *Helicobacter pylori* Infection. **Am J Gastroenterol**, v. 94, n. 4, p. 1121-1122, Apr. 1999.
- 133 FUJIMORI, S.; KISHIDA, T.; KOBAYASHI, T.; SEKITA, Y.; SEO, T.; NAGATA, K.; TATSUGUCHI, A.; GUDIS, K.; YOKOI, K.; TANAKA, N.; YAMASHITA, K.; TAJIRI, T.; OHAKI, Y.; SAKAMOTO, C. *Helicobacter pylori* infection increases the risk of colorectal adenoma and adenocarcinoma, especially in women. **J Gastroenterol**, v. 40, n. 9, p. 887-893, Sept. 2005.
- 134 TAKEDA, H.; ASAKA, M. *Helicobacter pylori* and colorectal neoplasm: a mysterious link? **J Gastroenterol**, v. 40, n. 9, p. 919-920, Sept. 2005.
- 135 GEORGOPOULOS, S.D.; POLYMEROS, D.; TRIANTAFYLLOU, K.; SPILIADI, C.; MENTIS, A.; KARAMANOLIS, D.G.; LADAS, S.D. Hypergastrinemia is associated with Increased Risk of Distal Colon Adenomas. **Digestion**, v. 74, n. 1, p. 42-46, Oct. 2006.
- 136 ASHOUR, A.A.R.; MAGALHÃES, P.P.; MENDES, E.N.; COLLARES, G.B.; GUSMÃO, V.R.; QUEIROZ, D.M.M.; NOGUEIRA, A.M.M.F.; ROCHA, G.A.; OLIVEIRA, C.A. de. Distribution of vacA genotypes in *Helicobacter pylori* strains isolated from Brazilian adult patients with gastritis, duodenal ulcer or gastric carcinoma. **FEMS Immunol Med Microbiol**, v. 33, n. 3, p. 173-178, July 2002.
- 137 THOMAS, J.E.; GIBSON, G.R.; DARBOE, M.K.; DALE, A.; WEAVER, L.T. Isolation of *Helicobacter pylori* from human faeces. **Lancet**, v. 340, n. 8829, p. 1194-1195, Nov. 1992.
- 138 LUZZA, F.; MALETTA, M.; IMENEO, M.; MONTELEONE, G.; MARASCO, R.; BIANCONE, L.; PALLONE, F. Evidence against colonic mucosa colonisation by *Helicobacter pylori*. Lack of a specific antibody response in homogenates of rectal endoscopic biopsies. **Ital J Gastroenterol**, v. 28, n. 8, p. 447-451, Oct./Nov.1996.
- 139 DYE, K.R.; MARSHALL, B.J.; FRIERSON Jr, H.F.; PAMBIANCO, D.J.; McCALLUM, R.W. *Campylobacter pylori* colonizing heterotopic gastric tissue in the rectum. **Am J Clin Pathol**, v. 93, n. 1, p. 144-147, Jan. 1990.
- 140 JONES, M.; HELLIWELL, P.; PRITCHARD, C.; THARAKAN, J.; MATHEW, J. *Helicobacter pylori* in colorectal neoplasms: is there an aetiological relationship? **World J Surg Oncol**, v.5, p. 51-65, May 2007.

- 141 BULAJIC, M.; STIMEC, B.; JESENOFSKY, R.; KECMANOVIC, D.; CERANIC, M.; KOSTIC, N.; SCHNEIDER-BRACHER, W.; LOWENFELS, A.; MAISONNEUVE, P.; LÖHR, J.M. *Helicobacter pylori* in colorectal carcinoma tissue. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 16, n. 3, p. 631-3, Mar. 2007.
- 142 GRAHN, N.; HMANI-AIFA, M.; FRANSÉN, K.; SÖDERKVIST, P.; MONSTEIN, H.J. Molecular identification of *Helicobacter* DNA present in human colorectal adenocarcinomas by 16S rDNA PCR amplification and pyrosequencing analysis. **J Med Microbiol**, v. 54, n. 11, p. 1031-1035, Nov. 2005.
- 143 YANG, L.; PEI, Z. Bacteria, inflammation, and colon cancer. **World J Gastroenterol**, v. 12, n. 42, p. 6741-6746, Nov. 2006.
- 144 NIV, Y. Gastrin and Colorectal Neoplasia: Cause and effect. **Digestion**, v. 74, n. 1, p. 42-46, Oct. 2006.
- 145 CHLEBOWSKI, R.T.; WACTAWSKI-WENDE, J.; RITENBAUGH, C.; HUBBELL, F.A.; ASCENSAO, J.; RODABOUGH, R.J.; ROSENBERG, C.A.; TAYLOR, V.M.; HARRIS, R.; CHEN, C.; ADAMS-CAMPBELL, L.L.; WHITE, E.; WOMEN'S HEALTH INITIATIVE INVESTIGATORS. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. **N Engl J Med**, v. 350, N. 10, p. 991-1004, Mar. 2004.
- 146 MALECKA-PANAS, E.; FLIGIEL, S.E.; JASZEWSKI, R.; MAJUMDAR, A.P. Differential responsiveness of proximal and distal colonic mucosa to gastrin. **Peptides**, v. 18, n. 4, p. 559-565, 1997.

APÊNDICE 1 LISTA DE PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO – CASOS

Pacientes com menos de 30 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
1	M	22	Micropólipo CD	Adenoma tubular	+

Pacientes com idade entre 30 a 40 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
2	F	37	Pólipo CE e reto	Adenoma tubular	+
3	M	33	Micropolipo em reto	Adenoma tubular	-
4	F	39	Micropolipo sigmóide	Adenoma tubular	+

Pacientes com idade entre 40 e 50 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
5	M	44	Pólipo CT	Adenoma tubular	+
6	F	47	Pólipo CE e CD	Adenoma tubular e viloso	—
7	M	46	5 polipos CD e CT	Adenoma tubular	+
8	F	42	Pólipo retal e sigmóide	Adenoma tubular	+

9	F	41	Pólipo CD	Adenoma túbulo-viloso	—
10	F	49	Pólipo CD e reto	Adenoma tubular	+
11	F	47	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	—
12	M	40	Pólipo CT	Adenoma tubular	+
13	M	42	Pólipo CD e ceco	Adenoma tubular	—
14	F	48	Pólipo reto	Adenoma tubular	—
15	F	48	Pólipo reto e CT	Adenoma tubular	—
16	F	44	Pólipo sigmóide, CT e CD	Adenoma tubular	+
17	F	43	Pólipo reto e CE	Adenoma tubular	+
18	F	43	Pólipo CT	Adenoma tubular	+
19	M	43	Pólipo CE	Adenoma tubular	+
20	M	45	Pólipo reto e CT	Adenoma tubular	—
21	F	49	Pólipo CD	Adenoma tubular	+
22	F	46	Pólipo CD	Adenoma tubular	+
23	F	47	Pólipo CT	Adenoma tubular	—

Pacientes com idade entre 50 e 60 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo-patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
24	M	52	Pólipo CD	Adenoma tubular	+
25	F	55	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+
26	F	58	Pólipo de CE	Adenoma tubular	+
27	F	59	Pólipo de sigmóide	Adenoma tubular	—
28	F	53	Pólipo CT	Adenoma túbulo viloso	+
29	F	59	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+
30	M	56	Pólipo CT /sigmóide	Adenoma tubular	+

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
31	M	53	Pólipo CT e ceco	Adenoma tubular	—
32	F	50	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+
33	F	53	Pólipo reto/sigmóide	Adenoma túbulo viloso	+
34	F	51	Pólipo sigmóide e CT	Adenoma tubular	+
35	F	59	Pólipo sigmóide e CD	Adenoma tubular	+
36	F	58	Pólipo em CT	Adenoma túbulo viloso	+
37	F	53	Pólipo sigmóide e CE	Adenoma tubular	—
38	M	56	Pólipo CE e CD	Adenoma tubular	+
39	F	51	Pólipo ceco	Adenoma tubular	+
40	F	59	Pólipo CD	Adenoma tubular	+

Pacientes com idade entre 60 e 70 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
41	F	61	Pólipo ceco	Adenoma tubular	+
42	M	68	Pólipo reto e CD	Adenoma tubular	+
43	F	66	Pólipo CE	Adenoma tubular	—
44	F	62	Pólipo CE	Adenoma tubular	+
45	F	61	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+
46	F	66	Pólipo CT	Adenoma tubular	—
47	F	68	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	—
48	F	69	Pólipo CA	Adenoma tubular	+
49	F	69	Pólipo reto, CE,ceco	Adenoma tubular	+

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
50	M	61	Pólipo CD	Adenoma tubular	+
51	F	66	Pólipo CT	Adenoma tubular	—
52	F	63	Pólipo CT	Adenoma tubular	+
53	M	66	Pólipo CT, CD e sigmóide	Adenoma túbulo viloso	+
54	M	67	Pólipo CD	Adenoma tubular	—
55	M	69	Pólipo CE	Adenoma tubular	+
56	M	68	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	—
57	F	64	Pólipo CE	Adenoma túbulo viloso	—
58	F	65	Pólipo sigmóide	Adenoma túbulo viloso	+
59	F	64	Pólipo sigmóide	Adenoma túbulo viloso	—
60	F	67	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+
61	F	67	Pólipo retal	Adenoma tubular	—
62	M	67	Pólipo reto, sigmóide, CE	Adenoma túbulo viloso	+
63	F	63	Pólipo CT	Adenoma viloso	—
64	F	67	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	—
65	F	67	Pólipo CE	Adenoma tubular	+
66	M	62	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	—
67	F	63	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+
68	M	66	Pólipo CE	Adenoma tubular	—
69	F	66	Pólipo sigmóide	Adenoma túbulo viloso	+
70	F	61	Pólipo CE	Adenoma túbulo viloso	—
71	F	61	Pólipo reto, sigmóide, CE	Adenoma tubular	+
72	M	61	Pólipo reto e ceco	Adenoma tubular	+

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
73	F	64	Pólipo reto, CE	Adenoma tubular	+
74	F	65	Pólipo reto e sigmóide	Adenoma túbulo viloso	+
75	F	66	Pólipo reto	Adenoma tubular	+
76	M	68	Pólipo CE	Adenoma tubular	+
77	F	69	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+

Pacientes acima de 70 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
78	F	75	Pólipo sigmóide, CE	Adenoma túbulo viloso	+
79	M	81	Pólipo CD e ceco	Adenoma tubular	+
80	M	75	Pólipo reto	Adenoma túbulo viloso	+
81	F	83	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	—
82	M	78	Pólipos CT e ceco	Adenoma túbulo viloso	+
83	M	73	Pólipo simóide	Adenoma túbulo viloso	—
84	F	73	Pólipo reto	Adenoma viloso	+
85	F	71	Póliupo reto e sigmóide	Adenoma túbulo viloso	+
86	F	84	Pólipo reto e CT	Adenoma tubular	+
87	F	71	Pólipo ceco e CD	Adenoma tubular	+
88	F	80	Pólipo reto e CD	Adenoma tubular	+
89	M	72	Pólipo CE	Adenoma tubular	+
90	F	80	Pólipo em sigmóide	Adenoma túbulo viloso	+

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
91	F	76	Pólipo sigmóide	Adenoma tubular	+
92	M	72	Pólipo de CD	Adenoma tubular	+
93	F	74	Pólipo sigmóide, CT e CD	Adenoma túbulo viloso	+
94	M	70	Pólipo reto	Adenoma tubular	+

M masculino

F feminino

CD cólon direito

CE cólon esquerdo

CT cólon transversal

- sorologia negativa para *Helicobacter pylori*

+ sorologia positiva para *Helicobacter pylori*

APÊNDICE 2 PACIENTES INCLUÍDOS NO ESTUDO – CONTROLES

Pacientes com idade menor que 30 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
1	M	24	Normal	NR	+

Pacientes com idade entre 30-40 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
2	F	37	Normal	NR	+
3	M	38	Normal	NR	+
4	F	30	Normal	NR	-

Pacientes com idade entre 40-50 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
5	F	44	Normal	NR	-
6	F	49	Normal	NR	-
7	M	47	Normal	NR	+
8	M	48	Normal	NR	+
9	M	48	Normal	NR	+
10	F	40	Normal	NR	+
11	F	44	Hemorroidas	NR	+

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
12	F	48	Normal	NR	-
13	M	44	Normal	NR	-
14	F	48	Normal	NR	+
15	F	44	Normal	NR	+
16	M	42	Normal	NR	+
17	F	41	Normal	NR	-
18	F	46	Normal	NR	-
19	M	46	Normal	NR	+
20	F	48	Normal	NR	-
21	F	46	Hemorróidas	NR	+
22	F	47	Normal	NR	-
23	F	45	Normal	NR	-

Pacientes com idade entre 50-60 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
24	F	55	Hemorróidas	NR	-
25	M	50	Normal	NR	-
26	F	56	Normal	NR	+
27	F	50	Normal	NR	-
28	F	56	Normal	NR	-
29	M	59	Normal	NR	+
30	M	56	Normal	NR	+
31	F	56	Normal	NR	+
32	F	54	Normal	NR	-
33	F	52	Normal	NR	+
34	F	52	Normal	NR	+
35	F	52	Normal	NR	-

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
36	F	53	Normal	NR	-
37	F	53	Normal	NR	-
38	M	57	Normal	NR	+
39	F	54	Normal	NR	-
40	F	53	Normal	NR	-

Pacientes com idade entre 60-70 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
41	F	66	Normal	NR	-
42	F	60	Normal	NR	+
43	M	66	Normal	NR	-
44	F	69	Normal	NR	+
45	M	61	Normal	NR	-
46	F	68	Normal	NR	-
47	F	66	Normal	NR	-
48	M	64	Normal	NR	+
49	M	61	Normal	NR	+
50	M	62	Normal	NR	+
51	M	61	Normal	NR	+
52	F	67	Normal	NR	+
53	F	61	Normal	NR	+
54	F	63	Normal	NR	-
55	F	65	Normal	NR	-
56	F	69	Normal	NR	+
57	F	62	Normal	NR	-
58	F	63	Normal	NR	-
59	F	67	Normal	NR	-

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
60	F	67	Normal	NR	-
61	M	62	Hemorroidas	NR	-
62	M	68	Normal	NR	-
63	F	66	Normal	NR	+
64	F	61	Normal	NR	+
65	M	65	Normal	NR	+
66	M	61	Normal	NR	-
67	F	64	Normal	NR	-
68	F	66	Normal	NR	-
69	F	61	Normal	NR	+
70	F	63	Hemorroidas	NR	+
71	F	60	Hemorróidas	NR	+
72	F	65	Normal	NR	+
73	F	68	Normal	NR	+
74	M	60	Normal	NR	-
75	F	66	Normal	NR	+
76	F	68	Normal	NR	+
77	F	61	Normal	NR	-

Pacientes com idade superior a 70 anos

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
78	M	71	Normal	NR	-
79	M	76	Normal	NR	-
80	F	74	Normal	NR	-
81	M	75	Normal	NR	+
82	F	77	Normal	NR	+
83	F	73	Normal	NR	+

Paciente	Sexo	Idade	Colonoscopia	Anatomo- patológico	Sorologia <i>H. pylori</i>
84	F	78	Normal	NR	+
85	M	79	Normal	NR	-
86	F	72	Normal	NR	+
87	M	76	Normal	NR	-
88	F	79	Normal	NR	+
89	F	71	Normal	NR	+
90	M	76	Normal	NR	+
91	F	70	Normal	NR	+
92	F	73	Normal	NR	+
93	M	70	Normal	NR	+
94	F	70	Normal	NR	+

M masculino

F feminino

NR não realizada

- sorologia negativa para *Helicobacter pylori*

+ sorologia positiva para *Helicobacter pylori*

APÊNDICE 3 FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, _____ RG _____

Residente a _____

Aceito participar como voluntário na realização da pesquisa.

Este estudo tem por objetivo detectar a presença ou ausência da infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* em pacientes que apresentam pólipos no exame de colonoscopia. Para tanto será realizado exame de sangue.

Todas as dúvidas serão esclarecidas pela médica. O voluntário poderá desistir, caso não queira participar do trabalho. Os dados obtidos por essa pesquisa serão mantidos em sigilo e não poderão ser consultados por outras pessoas senão os responsáveis por esse estudo sem a autorização do voluntário por escrito. Por outro lado, poderão ser consultadas para fins científicos, resguardando assim a privacidade do voluntário.

O voluntário informa ter uma cópia desse formulário, que será assinado em duas vias.

O voluntário confirma por meio desse documento que concorda em participar do estudo por vontade própria.

Uberlândia,

APÊNDICE 4 FICHA DE AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

1-Dados demográficos:

Nome-

Prontuário-

Sexo-

Idade-

Naturalidade-

Procedência-

2-Achado da colonoscopia-

3-Histologia:

4-História Pregressa de doenças gastrintestinais:

5-Uso de medicamentos:

6-Resultado da sorologia para *Helicobacter pylori*: