

FREQÜÊNCIA DO *HELICOBACTER PYLORI* EM DIAGNÓSTICOS HISTOPATOLÓGICOS DE CÂNCER GÁSTRICO¹

OBIRAJARA RODRIGUES*
CARLOS RENAN VARELA JULIANO*
ANTÔNIO CARDOSO SPARVOLÍ**
SÉRGIO PACHECO SOUTO**
ERNANI PINHO DE MORAES**
MARCIA SILVEIRA FERNANDES***
JOSÉ FERNANDO PIRES****
ELCIO ROGÉRIO KUHNEN****

RESUMO

Estudo histopatológico com coloração de Hematoxilina-eosina e Giemsa, retrospectivo, de 58 diagnósticos a partir de biópsias e peças cirúrgicas gástricas, foi realizado no Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário, Universidade do Rio Grande, para avaliar a presença de carcinoma de estômago, metaplasia intestinal e da bactéria *Helicobacter pylori*. Do total de 58 diagnósticos de carcinomas, 42 (71,2%) foram do tipo intestinal, 10 (16,9%) do tipo difuso e 6 (10,3%) indiferenciados; o *Helicobacter pylori* esteve presente em 28 (66,6%), 0 (0,0%) e 2(33,3%) dos casos, respectivamente. A presença de metaplasia intestinal foi observada em 26 (61,9%) dos diagnósticos para o tipo intestinal; em 4 (40,0%) para o tipo difuso e 1 (16,6%) para as formas indiferenciadas. A associação do *Helicobacter pylori* e metaplasia intestinal esteve presente em 18 (42,8%) dos diagnósticos de carcinoma do tipo intestinal. A presença do *Helicobacter pylori* nos diferentes tipos de carcinoma, e a associação do *Helicobacter pylori* e metaplasia intestinal foram estatisticamente significativas ($p < 0,05$).

PALAVRAS-CHAVE: Câncer de estômago, *Helicobacter pylori*, gastrite crônica.

¹ Trabalho realizado no Setor de Patologia do Dep. de Patologia da Universidade do Rio Grande, com auxílio financeiro da FURG.

* Professor do Departamento de Patologia - FURG

** Professor do Departamento de Medicina Interna - FURG

*** Médica Gastroenterologista - Rio Grande - RS

**** Bolsista de Iniciação Científica CNPq/FURG

ABSTRACT

A retrospective histological study of 58 gastric biopsies and gastric surgical specimens was undertaken in the Laboratório de Anatomia Patológica, Hospital Universitário da Universidade do Rio Grande, to investigate the association of gastric carcinoma, intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*. Routine Hematoxylin & Eosin and Giemsa stains were used for the microscopic diagnostic procedures. Of all the 58 cases of carcinoma, 42 (71.2%) had diagnosis of intestinal type, 10 (16.9%) of diffuse type and 6 (10.3%) unclassified form of carcinoma. *Helicobacter pylori* was found in 28 (66.6%) of intestinal type, 0 (0.0%) of diffuse type and 2 (33.3%) of unclassified form. The intestinal metaplasia was found in 26 (61.9%) of the cases of intestinal-type carcinoma, in 4 (40.0%) of diffuse type and in 1 (16.6%) for the unclassified form. The association between *Helicobacter pylori* and intestinal metaplasia was found in 18 (42.8%) of the diagnoses of intestinal type. The relation of *Helicobacter pylori* with histological types of carcinoma and the association between *Helicobacter pylori* and intestinal metaplasia was statistically significant ($p < 0.05$).

KEY WORDS: Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, chronic gastritis.

1 - INTRODUÇÃO

A presença de bactérias na mucosa gástrica de humanos e animais, é descrita desde o início do século (Bizzozero, 1893). Contudo, somente em 1983, quando Warren detectou bacilos de formas curvas no epitélio gástrico de pacientes com gastrite crônica e Marshall & Warren (1984), em trabalhos prospectivos, conseguiram isolar do antro gástrico bactérias gram-negativas, é que grande interesse surgiu no sentido de investigar a presença de uma bactéria na patogênese das gastrites e úlceras gástricas.

Marshall & Warren (1984) conseguiram isolar do antro gástrico bactérias que foram identificadas como *Campylobacter pyloridis*, nomenclatura ulteriormente modificada para *Campylobacter pylori*. Em 1989, Goodwin e colaboradores demonstraram que o organismo não possuía características ultra-estruturais, sequência de DNA, propriedades bioquímicas e enzimáticas, entre outras, próprias do gênero *Campylobacter*, ficando estabelecido um novo gênero, o *Helicobacter*, passando o microorganismo a ser designado de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

Após os trabalhos iniciais de Marshall & Warren (1984), uma série de trabalhos publicados demonstrou ser essa bactéria o principal agente causal da gastrite crônica (Price et al., 1981; Coelho et al., 1987; Blaser, 1990; Mello & Melo, 1992), e parece irrefutável sua participação na

patogênese das úlceras duodenais (Price, 1981; Coelho et al., 1991) e gástricas (Tatsuta et al., 1990).

Inúmeros trabalhos têm sido realizados na tentativa de comprovar a relação do *H. pylori* com o câncer de estômago. Um importante estudo foi realizado pelo Eurogast Study Group (1993), no qual 17 populações da Europa foram investigadas para identificação de portadores do *H. pylori* e sua possível relação com o câncer de estômago. Desse estudo concluiu-se que populações que apresentam altas prevalências da bactéria têm seis vezes mais probabilidade de desenvolver o câncer de estômago. Recentemente o *H. pylori* vem sendo associado clinicamente e epidemiologicamente com o câncer gástrico e a metaplasia intestinal, que é uma lesão observada no curso das gastrites crônicas e que tem sido identificada como uma lesão precursora do câncer de estômago, do tipo intestinal (Wee et al., 1992). Clarkson & West (1993), em estudos realizados em 224 pacientes com câncer de estômago, identificaram em 122 pacientes o tipo intestinal de carcinoma, sendo que a bactéria estava presente em 34,8% desses pacientes. No Brasil, estudos realizados por Araujo e colaboradores (1993), em Belém do Pará, demonstraram uma prevalência de 20,6% em pacientes com câncer de estômago.

O objetivo do presente trabalho é determinar a frequência do *H. pylori*, metaplasia intestinal e tipo histológico de carcinoma em estudo histopatológico retrospectivo, a partir de biópsias e peças cirúrgicas gástricas.

2 - MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo de 58 diagnósticos, a partir de biópsias e peças cirúrgicas gástricas, remetidas do Laboratório de Anatomia Patológica do Hospital Universitário da Universidade do Rio Grande, no período compreendido entre janeiro de 1990 e dezembro de 1993. Do total de casos, 42 eram provenientes de pacientes do sexo masculino e 16 do sexo feminino. A idade variou entre 21 e 90 anos, ficando a média em 63 anos.

O material sofreu processamento histológico de rotina, com inclusão em parafina, foi cortado com uma espessura de 5 micrômetros e corado pela Hematoxilina-eosina e técnica de Giemsa.

As neoplasias foram classificadas de acordo com a localização no estômago e tipo histológico. Para as localizações, definiu-se como proximal quando a neoplasia localizava-se na junção cardio-esofágica, fundo e corpo e/ou fundo e corpo; localização distal para aquelas situadas em corpo e antro e/ou antro. Utilizou-se também o termo não-identificada, para aquelas

localizações não definidas a partir das biópsias. Quanto ao tipo histológico, utilizou-se a classificação de Lauren (1965), que denomina os carcinomas do tipo intestinal e tipo difuso.

O *H. pylori* foi identificado pela coloração de Giemsa à microscopia óptica, como um bacilo curvo, disposto junto às células do epitélio gástrico superficial ou das criptas.

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente com um teste de comparação entre proporções, adotando-se $P < 0,05$ como nível de significância.

3 - RESULTADOS

Na tabela 1 encontra-se a distribuição da frequência do *H. pylori* em diagnósticos histopatológicos de 33 pacientes, do total de 58, com câncer de estômago, de acordo com a idade.

TABELA 1 - Distribuição da frequência do *Helicobacter pylori* em diagnósticos histopatológicos de 33 pacientes com câncer de estômago, de acordo com a idade - LAP/FURG

IDADE	N.º CASOS	H. PYLORI
20 - 29	01	01
30 - 39	00	00
40 - 49	01	00
50 - 59	10	06
60 - 69	13	13
70 - 79	06	06
80 - 89	01	01
90 - 99	01	01

Na tabela 2 são apresentados os resultados quanto à localização anatômica, presença de metaplasia intestinal e do *H. pylori*, sendo que do total de 58 diagnósticos, 12 (20,7%) eram de localização proximal, 36 (62,1%) distal e 10 (17,2%) de localização não-determinada. A metaplasia intestinal esteve presente em 4 (33,3%) dos casos de localização proximal, 23 (63,0%) dos casos de localização distal e em 4 (30,0%) casos de localização não-determinada. O *H. pylori* esteve presente em 7 (58,3%) dos diagnósticos de localização proximal, 20 (55,5%) de localização distal e em 3 (30%) dos diagnósticos de localização não-determinada. O teste estatístico demonstrou uma relação significativa quanto à presença de metaplasia e localização dos carcinomas ($p < 0,05$).

TABELA 2 - Localização anatômica, presença de metaplasia intestinal e do *Helicobacter pylori* em diagnósticos histopatológicos de câncer de estômago - LAP/FURG

LOCALIZAÇÃO	N.º CASOS (%)	MI* (%)	H. PYLORI (%)
PROXIMAL	12 (20,7)	04 (33,3)	07 (58,3)
DISTAL	36 (62,1)	23 (63,0)	20 (55,5)
NÃO-DET**	10 (17,2)	04 (30,0)	03 (30,0)
VALOR ***		0,04	0,07
TOTAL	58	31 (53,4)	30 (51,7)

*Metaplasia intestinal

**Não-determinado

*** Valores significativos para $p < 0,05$

A tabela 3 relaciona a presença do *H. pylori*, metaplasia intestinal e o tipo histológico de carcinoma. Do total de 58 diagnósticos de carcinoma, 42 (71,2%) eram do tipo intestinal, 10 (16,9%) eram do tipo difuso e 6 (10,3%) indiferenciados. Observou-se a metaplasia intestinal em 26 (61,9%) dos diagnósticos do tipo intestinal, em 4 (40,0%) dos do tipo difuso e em 1 (16,6%) dos indiferenciados. A presença do *H. pylori* e a associação entre *H. pylori* e metaplasia intestinal foram estatisticamente significativas quando relacionadas com o tipo histológico de carcinoma ($p < 0,05$).

TABELA 3 - Tipo histológico, presença do *Helicobacter pylori* e de metaplasia intestinal em diagnóstico histopatológico de carcinoma gástrico-LAP/FURG

TIPO	N.º CASOS (%)	H. PYLORI (%)	MI * (%)	HPxMI** (%)
INTESTINAL	42 (71,2)	28 (66,6)	26 (61,9)	18 (42,8)
DIFUSO	10 (16,9)	00 (00,0)	04 (40,0)	00
INDIFERENCIADO	06 (10,3)	02 (33,3)	01 (16,6)	01
VALOR P***		0,008	0,07	0,03

* Metaplasia intestinal

** Associação *H. Pylori* e metaplasia intestinal

*** Valores significativos para $p < 0,05$

4 - DISCUSSÃO

Com a identificação do *H. pylori* nos processos inflamatórios crônicos de estômago, inúmeros estudos epidemiológicos passaram a incriminar essa bactéria como um importante fator de risco para o carcinoma de estômago (Imai et al., 1971; Loffeld et al., 1990; Forman et al., 1991; Parsonnet et al., 1991).

Corrêa (1988) propôs uma sequência de eventos na patogênese do câncer gástrico do tipo intestinal. Esses eventos seriam observados no curso da gastrite crônica, em que as alterações do epitélio gástrico passariam por atrofia, metaplasia intestinal e displasia, culminando com o adenocarcinoma. Sendo hoje o *H. pylori* aceito como uma causa da gastrite crônica, estaria ele relacionado à patogênese do câncer gástrico do tipo intestinal (Parsonnet et al., 1991). Alguns estudos (Munoz & Connelly, 1971; Sipponen et al., 1987; Loffeld et al., 1990; Parsonnet et al., 1991) com bases epidemiológicas relacionaram o adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal, e não do tipo difuso, com o *H. pylori*, ficando assim essa bactéria considerada como um fator de risco para o carcinoma do tipo intestinal.

Recentemente alguns autores têm contestado a relação do *H. pylori* exclusivamente com o carcinoma do tipo intestinal (Namura et al., 1991; Wee et al., 1992; Clarkson & West, 1993). Esses autores não observaram uma diferença significativa entre os tipos histológicos intestinal e difuso de carcinoma, em estudos com indivíduos infectados pela bactéria, o que poderia indicar ser o *H. pylori* um agente ocasional no curso do câncer gástrico, ou, o que é mais provável pelos estudos epidemiológicos, ser a bactéria um fator de risco para todos os tipos de câncer gástrico (Parsonnet et al., 1991).

Em nosso estudo, observamos uma relação significativa entre o carcinoma do tipo intestinal e a presença do *H. pylori*; no entanto, ao relacionarmos a metaplasia intestinal, os resultados não foram estatisticamente significativos (Tab. 3). Entre os diagnósticos de carcinoma do tipo difuso, em nenhum deles foi encontrada a bactéria, sendo então nossa observação semelhante àqueles trabalhos que relacionam a infecção por *H. pylori* e carcinoma gástrico do tipo intestinal (Munoz et al., 1971; Sipponen et al., 1987; Loffeld et al., 1990; Parsonnet et al., 1991).

A presença da metaplasia intestinal foi significativa quando relacionada à localização distal do carcinoma, sendo que em 55,5% dos cânceres de localização distal ela esteve presente.

A exata relação do *H. pylori* com o tipo histológico de carcinoma não pode ser estabelecida em nosso trabalho pela ausência de um grupo controle sem câncer gástrico. Entretanto, sabe-se, por estudos epidemiológicos (Eurogast Study Group, 1993), que populações com alta prevalência da bactéria têm até seis vezes mais probabilidade de desenvolver câncer de estômago, ficando assim estabelecido que o *H. pylori* é um importante fator de risco para o câncer de estômago.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Professor Juraci Cesar Almeida, do Departamento de Medicina Interna - FURG, pelo auxílio na realização dos testes estatísticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARAUJO, M. T. F.; ALVES, J. R.; ARAUJO, R.; MAKINO, E & KHAWAGE, E. 1993. Frequency of *Helicobacter pylori* in gastric cancer patients in Belém, Pará, Brazil. *ABCD Arq. Bras. Cir. Dig.*, 8(4): 93-5.
2. BIZZOZERO, G. 1893. Ueber die schlauchfoerimghs Dreusen des Magendarmakands und die Bieziehungen ihres Epithelszudem Oberfachenepithel der Schleimhaut. *Arq. Mikrob. Anat.*, 42:82-152.
3. BLASER, M. J. 1990. *Helicobacter pylori* and the pathogenesis of gastroduodenal inflammation. *J. Inf. Dis.*, 161:626-33.
4. CLARKSON, K. S. & WEST, K. P. 1993. Gastric cancer and *Helicobacter pylori* infection. *J. Clin. Pathol.*, 46:997-99.
5. COELHO, L. G. V.; DAS, S. J.; KRIN, G. N. et alii. 1987. *Campylobacter pyloridis* in the upper gastrointestinal tract: a Brazilian study. *Arq. Gastroenterol.*, 24:5-9.
6. COELHO, L. G. V.; PASSOS, M. C. F. & CASTRO, L. P. 1991. Five-bismuth-free triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*, and reducion of duodenal ulcer. *Am. J. Gastroenterol.*, 86:971-5.
7. CORREA, P. 1988. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer*, 48:3554-60.
8. EUROGAST STUDY GROUP. 1993. Epidemiology of, and risk factors for, *Helicobacter pylori* infection among 3194 subjects in 17 populations. *Gut*, 34:1672-76.
9. FORMAN, D.; NEWELL, D. G.; FULLERTON, F.; YORNELL, J. W.; STACEY, A. R., WOLD, N. et alii. 1991. Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *Br. Med.*, 302:1302-5.
10. GOODWIN, C. S.; AMSTRONG, J. A.; CHILVERS, S. T. et alii. 1989. Transfer of *Campylobacter pylori* and *Campylobacter mustelae* to *Helicobacter* genera as *Helicobacter pylori* comb. nov. and *Helicobacter mustelae* comb. nov. respectively. *Inst. J. Syst. Bacteriol.* 39: 397-405.
11. IMAI, T.; KUBO, T.; WATANABE, H. 1971. Chronic gastritis in Japanese with reference to high incidence of gastric carcinoma. *J. Nath. Can. Inst.*, 47:179-95.
12. LAUREN, P. 1965. The two histological main types of gastric cancer: Diffuse and so-called intestinal type carcinoma. *Acta Pathol. Microb. Scand.*, 64:31-49.
13. LOFFELD, R. J. L. F.; WILLEMS, I.; FLENDIG, J. A.; ARENDS, J. W. 1990. *Helicobacter pylori* and gastric carcinoma. *Histopathology*, 17:537-41.
14. MARSHALL, B. J. & GOODWIN, C. S. 1987. Revised nomenclature of *Campylobacter pyloridis*. *Inst. J. Sujst. Bacteriol.*, 37:68.
15. MARSHALL, B. J. & WARREN, J. R. 1984. Unidentified curved in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet*, 1:1311.
16. MELLO, E. S. & MELO, C. R. 1992. Prevalência dos diferentes tipos de gastrites em pacientes com queixas digestivas altas. *Arq. Gastroenterol.*, 29(2):43-50.
17. MUNOZ, N.; CONNELLY, R. 1971. Time trends of intestinal and diffuse types of gastric cancer in the United States. *In. J. Cancer*, 81:58-64.
18. NAMURA, A.; STERNMERMANN, G. N.; CHYOU, P. H.; KATO, I.; PEREZ-PEREZ, G. I.; BLASER, M. J. 1991. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N. Engl. J. Med.*, 325:1132-6.

19. PARSONNET, J.; FRIEDMAN, G. D.; VANDERSTEEN, D. P.; CHANG, Y.; VOLGEMAN, J. H.; ORENTREICH, N. et alii. 1991. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Eng. J. Med.*, 325:1127-31.
20. PARSONNET, J.; VANDERSTEEN, D. P.; GOATES, D.; et alii. 1991. *Helicobacter pylori* infection in intestinal and diffuse type gastric adenocarcinomas. *J. N. C. I.*, 83:640-3.
21. PRICE, A. B.; LEVI, J.; DOLBY, J. M. et alii. 1981. *Campylobacter pyloridis* in peptic ulcer disease: Microbiology, pathology and scanning electron microscopic. *Gut*, 26:1183-8.
22. SIPPONEN, P.; JAVI, O.; KEKKI, M.; SIUROLA, M. 1987. Decreased incidences of intestinal and diffuse of gastric in Finland during 20-year period. *Scand. J., Gastroenterol.* 22:865-71.
23. TATSUTA, M.; ISHIKAWA, H.; OKUDA, S. & YOKATA, Y. 1990. Reduction of gastric ulcer recurrence after suppression of *Helicobacter pylori* by cefixime. *Gut*, 31:973-6.
24. WARREN, J. R. 1983. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active gastritis. *Lancet*, 1:1273.
25. WEE, A.; KANG, J. Y. & TEH, M. 1992. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: correlation with gastritis, intestinal metaplasia, and tumour histology. *Gut*, 33:1029-32.