



Associação dos Fatores de Virulência do *Helicobacter pylori* com diferentes doenças gastrointestinais

Asociación de factores de virulencia de *Helicobacter pylori* con diferentes enfermedades gastrointestinales

Association of *Helicobacter pylori* Virulence Factors with Different Gastrointestinal Diseases

Vitória Fernandes Rezende¹, Anna Paula Lacerda Reis¹, Beatriz Malatesta Werneck¹, Carolina Alves Quintanilha¹, Débora Milene Diniz¹, Laura Fazza de Almeida², Maria Paula Schettine Catta Preta¹, Víctor Jacometti¹, Victor Lucas Ferreira Correa¹, Artur Laizo^{1,3}.

RESUMO

Objetivo: Investigar acerca do *Helicobacter pylori* e seus fatores de virulência, dada o aumento significativo de sua presença em doenças gastrointestinais. **Revisão bibliográfica:** *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa de provável transmissão oro-fecal que coloniza o estômago da maioria das pessoas. Esta agride células epiteliais da mucosa estomacal, podendo ser assintomática ou causar diversas injúrias no trato gastrointestinal. Contudo, a prevalência de sua infecção varia de acordo com a presença de certos fatores de virulência produzidas por ela. Os genes da bactéria são classificados em diferentes tipos com base na presença e no nível de expressão de CagA e VacA, citotoxinas que codificam diversos fatores de virulência. Além disso, produzem mediadores inflamatórios responsáveis por facilitar a oncogênese. O quadro clínico mais comum é a gastrite, podendo levar ao surgimento de úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico e linfoma não-Hodgkin. **Considerações finais:** O *Helicobacter pylori* é considerado o agente etiológico mais comum para cânceres relacionados à infecção e variadas doenças gastrointestinais sendo sua erradicação de suma importância na profilaxia destas sendo a sua erradicação de suma importância para o tratamento e prevenção de diferentes doenças gastrointestinais.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, doenças gastrointestinais, fatores de virulência, Câncer Gástrico, Toxinas Bacterianas.

ABSTRACT

Objective: To investigate *Helicobacter pylori* and its virulence factors, given the significant increase in its presence in gastrointestinal diseases. **Bibliographic review:** *Helicobacter pylori* is a gram-negative bacterium

¹ Centro Universitário Presidente Antônio Carlos de Juiz de Fora (UNIPAC), Juiz de Fora - MG.

² Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (Suprema), Juiz de Fora - MG.

³ Médico pela Universidade Federal de Juiz de Fora - MG, mestrado e doutorado em Cirurgia pela Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte - MG.

of probable oro-fecal transmission that colonizes the stomach of most people. This attacks epithelial cells of the stomach mucosa, and may be asymptomatic or cause various injuries in the gastrointestinal tract. However, the prevalence of its infection varies according to the presence of certain virulence factors produced by it. Bacterial genes are classified into different types based on the presence and expression level of CagA and VacA, cytotoxins that encode several virulence factors. In addition, they produce inflammatory mediators responsible for facilitating oncogenesis. The most common clinical picture is gastritis, which may lead to the appearance of peptic ulcers, gastric adenocarcinoma and non-Hodgkin's lymphoma. **Final considerations:** *Helicobacter pylori* is considered the most common etiological agent for cancers related to infection and various gastrointestinal diseases, and its eradication is of paramount importance in their prophylaxis, and its eradication is of paramount importance for the treatment and prevention of different gastrointestinal diseases.

Keywords: *Helicobacter pylori*, gastrointestinal diseases, virulence factors, Gastric Cancer, Bacterial Toxins.

RESUMEN

Objetivo: Investigar *Helicobacter pylori* y sus factores de virulencia, dado el aumento significativo de su presencia en enfermedades gastrointestinales. **Revisión bibliográfica:** *Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa de probable transmisión oro-fecal que coloniza el estómago de la mayoría de las personas. Esta ataca las células epiteliales de la mucosa del estómago, y puede ser asintomática o causar diversas lesiones en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, la prevalencia de su infección varía según la presencia de ciertos factores de virulencia producidos por ella. Los genes bacterianos se clasifican en diferentes tipos según la presencia y el nivel de expresión de CagA y VacA, citotoxinas que codifican varios factores de virulencia. Además, producen mediadores inflamatorios encargados de facilitar la oncogénesis. El cuadro clínico más frecuente es la gastritis, que puede dar lugar a la aparición de úlceras pépticas, adenocarcinoma gástrico y linfoma no Hodgkin. **Consideraciones finales:** *Helicobacter pylori* es considerado el agente etiológico más frecuente de cánceres relacionados con infecciones y diversas enfermedades gastrointestinales, siendo su erradicación de suma importancia en la profilaxis de las mismas, y su erradicación es de suma importancia para el tratamiento y prevención de diferentes enfermedades gastrointestinales.

Descriptores: *Helicobacter pylori*, Enfermedades gastrointestinales, Factores de virulencia, Cáncer gástrico, Toxinas bacterianas.

INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa microaerófila em forma de hélice espiralada (o que deu origem ao seu nome), que coloniza o estômago de mais da metade da população mundial, sendo encontrada na camada mucosa do epitélio gástrico. Possui provável transmissão oro-fecal – principalmente durante a infância, sendo muito associada ao baixo nível econômico (DÍAZ MM, et al., 2018; CORRAL JE, et al., 2017).

Além disso, a *H. pylori* é responsável por mais de 20% de todas as doenças gástricas (DÍAZ MM, et al., 2018; BURUCOA C e AXON A, 2017), tais como Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE), gastrite crônica atrófica, metaplasia intestinal, úlceras gastroduodenais, displasia, câncer gástrico (adenocarcinoma) e linfoma MALT - tecido linfático associado à mucosa (MITCHELL H e KATELARIS P, 2016; VINAGRE RMDF, et al., 2018; YEH Y, et al. 2019; DOORAKKERS E, et al., 2016).

A infecção por *H. pylori* gera agressão às células epiteliais da mucosa estomacal, causando uma resposta inflamatória, que na maioria dos casos é assintomática, o que causa retardo no diagnóstico. Todavia, a cronicidade dessa inflamação, se relaciona com o surgimento de diversas afecções gastrointestinais, devido ao dano celular intenso e prolongado. Não obstante, a infecção por *H. pylori* também tem sido relacionada com afecções extra digestivas, como púrpura trombocitopenica idiopática, anemia ferropriva, deficiência de vitamina B12, resistência à insulina, diabetes mellitus, doença hepática não alcoólica, entre outras doenças (CHEY WD, et al., 2017).

Dentre os fatores que facilitam a colonização da *H. pylori* no epitélio gástrico, destaca-se a sua resistência ao ácido clorídrico gástrico, através da produção da enzima urease, responsável por converter ureia em amônia e gás carbônico; a sua facilidade em atravessar o muco gástrico devido ao seu formato; a sua capacidade de se aderir às células gástricas através das chamadas adesinas; e a produção de enzimas líticas responsáveis por agredir o epitélio gástrico (ZAVROS Y e MERCHANT JL, 2022).

Além disso, é importante destacar a complexidade dos genes da *H. pylori*. Tais genes da bactéria são heterogêneos e classificados em diferentes tipos com base na presença e no nível de expressão dos fatores CagA (Citotoxina associada ao gene A), associado à inflamação intensa na mucosa gástrica e a desfechos clínicos gastroduodenais graves, e VacA (Citocina vacuolizadora associada ao gene A), relacionada a efeitos pleiotróficos, sendo sua principal característica, a capacidade de induzir a vacuolização de suas células hospedeiras. Tais citotoxinas codificam diversos fatores de virulência e são responsáveis pela intensidade da agressão e resposta imune do organismo, o que dificulta o prognóstico da doença (COELHO E, et al., 2016; ABADI ATB, 2017).

A erradicação da *H. pylori* contribui para o não aparecimento do câncer gástrico e diminuição da taxa de mortalidade dos pacientes diagnosticados com esta doença (SAKITANI K, et al., 2018). No entanto, é preciso lembrar que a falha em seu tratamento é comum, uma vez que a *H. pylori* é uma bactéria muito resistente a antibióticos, já que existem cepas com comportamentos que burlam a antibioticoterapia, não sendo sensível às drogas de uso rotineiro (HU Y, et al., 2017).

Devido a sua interação com diversos sistemas e sua oncogenicidade, é de suma importância erradicar a *H. pylori* e reduzir a sua forma de contágio, através de medidas socioeconômicas e melhorias em pesquisas científicas, a fim de explorar novos biomarcadores para o diagnóstico e, principalmente, novas formas de erradicação da doença (CORRAL JE, et al., 2017; NEVES VHD, et al., 2021).

O objetivo da presente revisão bibliográfica foi investigar, por meio de evidências científicas atuais, acerca do *H. pylori* e seus fatores de virulência, dado o aumento significativo de doenças gastrointestinais nos últimos anos, salientando os efeitos positivos que a erradicação da bactéria poderia trazer aos pacientes portadores de tais doenças.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A grande variabilidade nas manifestações clínicas da infecção por *H. pylori* tem sido associada a diferentes aspectos, tais como a virulência bacteriana, influência do ambiente, resposta imunológica do hospedeiro e fatores genéticos (VINAGRE RMDF, et al., 2018; COELHO E, et al., 2016).

A *H. pylori* é uma bactéria com características genéticas heterogêneas, o que demonstra ausência de clonalidade entre suas cepas, ou seja, cada paciente com *H. pylori* carrega uma forma diferente da bactéria. Essa característica pode ser elucidada pela presença de uma série de fatores como a adaptação da bactéria às condições gástricas do hospedeiro, rearranjos de DNA, altas taxas de mutação e pleomorfismos, processos de deleção ou inserção de sequências, ou pode ainda ser consequência de diferentes tipos de resposta mediadas pelo sistema imunológico do hospedeiro (ANSARI S e YAMAOKA Y, 2017). A seguir, os principais fatores envolvidos na fisiopatologia da infecção por *H. pylori*.

Urease

Para que a bactéria faça a adesão e colonização da mucosa gástrica esta libera a uréase, enzima presente no citoplasma da *H. pylori*, que faz a conversão de ureia em amônia e dióxido de carbono, aumentando o pH gástrico ao reduzir a acidez estomacal (COELHO E, et al., 2016). Dessa forma, o pH ácido gástrico deixa de ser um impedimento à colonização gástrica, facilitando a adesão da *H. pylori* às células gástricas, fator essencial para a manutenção de uma infecção crônica. estomacal (ANSARI S e YAMAOKA Y, 2017).

Além disso, é importante salientar que a *H. pylori* tem preferência por locais já acometidos por doenças gastrointestinais, como gastrite, úlceras pépticas, entre outras, sendo responsável por ajudar na progressão e estabelecimento dessas afecções estomacais (COELHO E, et al., 2016; ANSARI S e YAMAOKA Y, 2017).

Fatores de Virulência

Os fatores de virulência codificados pelos genes da *H. pylori* são diversos, e possuem diferentes tipos de efeito, sendo muito associados a uma maior virulência da bactéria. Os principais fatores de virulência são: CagA, VacA, iceA, adesinas e proteínas de membrana externa (ANSARI S e YAMAOKA Y, 2017).

Fator de Virulência CagA

A CagA (citotoxina associada ao gene A) é uma proteína com massa molecular de 125 a 140 kDa que sofre fosforilação ao ser internalizada por células epiteliais gástricas, dando início ao estímulo de vias de sinalização celular (AMIEVA M e PEEK JR RM, 2016).

Estas vias irão reforçar a capacidade proliferativa das células, causar seu alongamento e a ativação de proto-oncogenes (AMIEVA M e PEEK JR RM, 2016). Como consequência, irá ocorrer uma desorganização morfológica dessas células, alterando sua polaridade, assim como a adesão intercelular e a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a IL-8 (COELHO E, et al., 2016; RUGGE M, et al., 2017; ZAVROS Y e MERCHANT JL, 2022).

A CagA também afeta a resposta imune devido a sua capacidade de induzir apoptose de células T. Além disso, o CagA reduz a apoptose das células epiteliais ao interferir com supressores tumorais, tais como o p53 e RUNX3 facilitando a oncogênese (AMIEVA M e PEEK JRRM, 2016).

Pacientes infectados por cepas CagA positivas possuem maior associação com manifestações clínicas de gastrite atrófica, úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico (DOORAKKERS E, et al., 2016; COELHO E, et al., 2016; NARVÁEZ CER, et al., 2018).

Fator de Virulência VacA

A VacA (citotoxina vacuolar) é uma proteína com massa molecular de 88 kDa. Possui papel crucial na patogênese com três atividades celulares confirmadas: vacuolização celular, apoptose, ativação dos linfócitos T CD4 positivos e proliferação (COELHO E, et al., 2016; AMIEVA M e PEEK JR RM, 2016). O gene VacA pode variar em três regiões: peptídeo sinal (s1 ou s2), região intermédia – p33 (i1 ou i2) ou região média – p55 (m1 ou m2) (COELHO E, et al., 2016). Os genótipos do tipo VacA s2 codificam um peptídeo que bloqueia a atividade vacuolizadora, enquanto genótipos do tipo VacA s1 tem sido associados a inflamação gástrica grave e úlcera duodenal (ZAVROS Y e MERCHANT JL, 2022).

Os genótipos VacA s1 e m1, produzem grande quantidade de toxinas que levam a uma maior atividade vacuolizadora no epitélio estomacal, enquanto que os genótipos s2 e m2, são responsáveis por produzir pouca ou nenhuma toxina, estando raramente associadas ao surgimento de úlcera péptica e câncer gástrico (ZAVROS Y e MERCHANT JL, 2022).

Cabe destacar que a presença simultânea dos fatores CagA e do VacA em uma célula pode ter consequências importantes dependendo do contexto celular e interações entre os genes. Um exemplo notável é que a VacA é capaz de reduzir a meia-vida do CagA, estimulando sua degradação através da via de autofagia (COELHO E, et al., 2016; AMIEVA M e PEEK JR RM, 2016; ZAVROS Y e MERCHANT JL, 2022).

Associação entre Fatores de Virulência CagA e VacA

Cabe ressaltar que apenas uma parte das cepas de *H. pylori* possuem o gene que codifica o fator CagA, enquanto todos são capazes de produzir o gene que codifica o fator VacA. Isso explica o fato de muitos pacientes infectados serem assintomáticos e apenas uma pequena parcela possuir manifestações clínicas mais graves que, geralmente, estão mais associadas à presença do gene CagA (COELHO E, et al., 2016; MORAL-HERNÁNDEZ OD, et al., 2019).

Fator de Virulência IceA

A iceA (Citocina induzida pelo contato com o epitélio) é uma proteína produzida após o contato da bactéria com o epitélio gástrico. Esse gene possui dois variantes alélicos: o iceA1 e iceA2 (LADEIRA MSP, et al., 2003).

O genótipo iceA1 está associado a um aumento da concentração de IL-8 e no desenvolvimento da úlcera duodenal. Por outro lado, o iceA2 se relaciona com a severidade da inflamação. Assim, essa cepa é um importante marcador de elevada patogenicidade, associado ao desenvolvimento de condições gástricas pré-neoplásicas mais severas (LADEIRA MSP, et al., 2003).

Fator de Virulência IL-8

A interleucina 8 (IL-8) está superexpressa em células epiteliais gástricas expostas ao *H. pylori* e parece ter um potencial significativo como biomarcador prognóstico e preditivo do câncer (LEE KE, et al., 2013). A citocina foi originalmente identificada como um quimioatrativo para neutrófilos que liberam fatores de crescimento angiogênico, estimulando a angiogênese como parte da progressão do câncer. Além disso, aumenta a proliferação, migração e sobrevivência das células endoteliais, potencializa a transição epitelial-mesenquimal e a sobrevivência das células cancerígenas, ativa os macrófagos e as respostas imunes no local do tumor. Também aumenta a produção e secreção de MMP-2 e MMP-9, sugerindo que pode modular a invasividade e/ou a remodelação da matriz extracelular em condições fisiológicas normais e na progressão do câncer (LEE KE, et al., 2013).

Fator de Virulência DupA

O gene duodenal ulcer-promoting A (dupA) é um marcador de desenvolvimento de úlcera duodenal e também um fator protetor para a atrofia gástrica, metaplasia intestinal e câncer gástrico. O dupA está relacionado com um aumento da produção de IL-8 e com uma maior infiltração neutrófila, nomeadamente na mucosa do antro gástrico (COELHO E, et al., 2016; ABADI ATB, 2017).

A prevalência desse gene foi significativamente maior nas cepas de pacientes com úlcera duodenal em comparação com aqueles que possuíam gastrite ou câncer gástrico. Também foi relatado o papel da dupA na sobrevivência da bactéria ao ácido gástrico, embora tal mecanismo ainda seja desconhecido (COELHO E, et al., 2016; ABADI ATB, 2017). Dessa forma, conclui-se que as cepas positivas para o dupA possuem maior capacidade de resistência a ácidos do que cepas de dupA negativas (ANSARI S e YAMAOKA Y, 2017). Além de induzir a produção de citocinas pró-inflamatórias (COELHO E, et al., 2016; ABADI ATB, 2017).

Fatores de aderência

As adesinas e proteínas de membrana externa são exemplos de fatores de virulência que conferem à *H. pylori* adesão ao epitélio gastrointestinal o que auxilia sua colonização persistente e contribuem para sua patogenicidade, pois uma vez que há contato entre a bactéria e o epitélio há facilitação da liberação de fatores de virulência como cagA e vacA, citados anteriormente. As mais conhecidas são: BabA (blood group antigen binding adhesin), OipA (outer membrane inflammatory protein), SabA (sialic acid binding adhesin), AlpA e AlpB (adherence-associated lipoprotein) e Leb (HopZ. Lewis b antigen) (COELHO E, et al., 2016).

Os fatores de aderência são importantes uma vez que é após a adesão e penetração da *H. pylori* nas células epiteliais gástricas que se tem transferência dos fatores de virulência para as células, dando início à agressão e resposta celular, indispensáveis ao estabelecimento do processo inflamatório desencadeado pela *H. pylori* (COELHO E, et al., 2016).

Fatores de aderência BabA

O fator de aderência baba, presente na membrana externa da *H. pylori*, se caracteriza por tornar eficaz a aderência entre *H. pylori* e o epitélio gastrointestinal. Este fator possui três alelos (babA1, babA2 e babB), porém, apenas o produto advindo do alelo babA2 tem sido encontrado em doenças como a úlcera péptica e o adenocarcinoma gástrico (COELHO E, et al., 2016; ABADI ATB, 2017).

Fatores de aderência OipA

O gene oipA (outer inflammatory protein gene), é responsável por codificar uma proteína presente na membrana externa do *H. pylori*, que é exclusiva dessa bactéria. Tal proteína está relacionada com a inflamação estabelecida pela *H. pylori* uma vez que está associada ao aumento da produção de IL-8 em células de linhagem precursora do câncer gástrico (ABADI ATB, 2017; HORRIDGE DN, et al., 2017).

Efeitos da erradicação da bactéria

Dados de diferentes estudos confirmaram que indivíduos positivos para as cepas de *H. pylori* possuíam de três a seis vezes mais chances de desenvolver câncer gástrico quando comparados a indivíduos não infectados pela bactéria. Com isso, uma linha de tratamento foi estabelecida e ficou evidente que a erradicação da bactéria reduzia significativamente o risco de se desenvolver câncer gástrico quando comparado com aqueles que não fizeram a terapia (NOTO JM e PEEK JR RM, 2017).

Uma vez estabelecida na mucosa gástrica de seu hospedeiro, o *H. pylori* pode persistir por toda vida, a menos que a infecção seja tratada com antibióticos. A terapia de erradicação amplamente utilizada e recomendada é a terapia tripla que compreende o uso de inibidor da bomba de prótons, amoxicilina e claritromicina, geralmente durante 1 semana (MITCHELL H e KATELARIS P, 2016).

Os resultados do tratamento devem ser avaliados num período não inferior a 4 semanas após a terapia. Na Austrália, três opções baseadas em evidências para a terapia de segunda linha foram avaliadas. A terapia tripla baseada em levofloxacina (inibidor da bomba de prótons, amoxicilina e levofloxacina) demonstrou resultar em altas taxas de erradicação, independentemente do número de falhas anteriores ao tratamento. Terapia quádrupla de subcitrato de bismuto, inibidor da bomba de prótons, tetraciclina e metronidazol, enquanto desajeitada em termos de dosagem também é eficaz, pois a resistência ao metronidazol é superada por esse esquema de quatro fármacos. A terapia tripla baseada em rifabutina também pode ser usada, mas é menos eficaz, e a ocorrência ocasional de neutropenia tende a limitar seu uso. Essas combinações podem ser usadas sequencialmente para falhas repetidas de tratamento, se necessário (MITCHELL H e KATELARIS P, 2016).

Em centros experientes, as taxas finais de erradicação da *H. pylori* com terapia criteriosamente escolhida devem se aproximar de 99% (YEH Y, et al., 2019). Portanto, o aumento da incidência da resistência das estirpes de *H. pylori* aos antibióticos, incluindo claritromicina e metronidazol reduz a eficácia da terapia tripla. A resistência das estirpes de *H. pylori* difere no mundo inteiro, variando de 10% a 90% de metronidazol e 0% a 15% de claritromicina (QUERESHI N, et al., 2019).

Em consequência disso, há uma grande busca por regimes terapêuticos alternativos. Fluoroquinolonas, como a gemifloxacina, são uma classe de antibióticos com amplo uso para o tratamento de infecções respiratórias, do trato urinário e gastrointestinais e que possuíam excelente atividade de erradicação contra a *H. pylori*, além de demonstrar a menor taxa de resistência antibiótica, quando comparada ao metronidazol, claritromicina, levofloxacina e amoxicilina (MAHMOUDI L, et al., 2016).

Vale ressaltar que os efeitos adversos dos antibióticos, como diarreia, náuseas e vômitos e natureza cara do tratamento levaram à taxa de cumprimento reduzido de pacientes, sendo necessário a busca de um tratamento alternativo como o uso de probióticos como *Lactobacillus*, *Bifidobactérias*, *Saccharomyces*, *Streptococcus*, etc. (QUERESHI N, et al. 2019).

É importante salientar que os probióticos estabilizam a microflora intestinal inibindo agentes patogênicos, o que é principalmente atribuído a sua competitividade para alimentos e locais de ligação, produção de substâncias anti-microbianas, imunomodulação e proteção da mucosa gástrica. Numerosos estudos relacionados com a atividade antagonista de probióticos contra *H. Pylori*, têm mostrado resultados promissores na redução de efeitos colaterais dos antibióticos, melhorando a taxa de erradicação por infecção de *H. Pylori* (QUERESHI N, et al., 2019).

Da mesma forma, pesquisas científicas relataram uma redução significativa da carga de *H. pylori* na gastrite após o tratamento dos pacientes com uma combinação de probióticos como complemento ao uso de antibióticos. No entanto, o probiótico por si só não pode ser uma única alternativa para tratar doenças ligadas a *H. pylori* (QUERESHI N, et al., 2019).

A erradicação da *H. pylori* contribui para o não aparecimento do câncer gástrico, no entanto, é preciso lembrar que a falha em seu tratamento também é comum, uma vez que a *H. pylori* é uma bactéria muito resistente à antibióticos. Existem cepas com comportamentos que burlam a antibioticoterapia, não sendo

sensível às drogas, podendo voltar ao seu estado ativo e causar reinfecção no paciente, tornando o tratamento ineficaz (HU Y, et al., 2017). Além disso, deve-se atentar que indivíduos sem atrofia gástrica, gastrite, metaplasia intestinal ou displasia podem se beneficiar mais da terapia de erradicação na prevenção de câncer gástrico, mesmo não tendo um conhecimento profundo acerca do ponto de não retorno das lesões (HU Y, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido à sua interação com diversos sistemas e associação de seus fatores de virulência com diferentes doenças gastrointestinais é de suma importância erradicar a bactéria *Helicobacter pylori* e reduzir sua forma de contágio através de medidas socioeconômicas e melhorias em pesquisas a fim de explorar novos biomarcadores para o diagnóstico precoce de *H. pylori* gerando assim uma melhoria no prognóstico destas doenças.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

Aos Professores Artur Laizo e Nathália Barbosa do E. Santo Mendes, pelo empenho dedicado à elaboração deste trabalho, pelas suas correções e incentivo. À instituição de ensino Centro Universitário Presidente Antônio Carlos – UNIPAC – Juiz de Fora – Minas Gerais pela oportunidade e apoio que foram fundamentais para a realização deste trabalho. A todos que participaram, direta ou indiretamente do desenvolvimento deste trabalho de pesquisa, enriquecendo o nosso processo de aprendizado.

REFERÊNCIAS

1. ABADI ATB. Strategies used by *Helicobacter pylori* to establish persistent infection. *World journal of gastroenterology*, 2017; 23(16): 2870-2882.
2. AMIEVA M e PEEK JRRM. Pathobiology of *Helicobacter pylori* induced gastric cancer. *Gastroenterology*, 2016; 150: 64-78.
3. ANSARI S e YAMAOKA Y. Survival of *Helicobacter pylori* in gastric acidic territory. *Helicobacter: A 12386 ed.* David Y Graham e Francis Megraud, 2017: 1-13.
4. BURUCOA C e AXON A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter: A 12403 ed.* David Y Graham e Francis Megraud, 2017: 1-5.
5. CHEY WD, et al. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection. *Am J Gastroenterol*, 2017; 112(2): 212-239.
6. COELHO E, et al. Molecular Mechanisms for Adhesion and Colonization of Human Gastric Mucosa by *Helicobacter pylori* and its Clinical Implications. *Revista Científica da Ordem dos Médicos*, 2016; 29(7-8): 476-483.
7. CORRAL JE, et al. *Helicobacter pylori* recurrence after eradication in Latin America: Implications for gastric cancer prevention. *World J Gastrointest Oncol*, 2017; 9(4): 184-193.
8. DÍAZ MM, et al. Gastric cancer: some considerations on risk factors and *Helicobacter pylori*. *Rev Med Electron*, 2018; 40(2): 433-444.
9. DOORAKKERS E, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*, 2016; 108(9): 1-9.
10. HORRIDGE DN, et al. Outer inflammatory protein a (OipA) of *Helicobacter pylori* is regulated by host cell contact and mediates CagA translocation and interleukin-8 response only in the presence of a functional cag pathogenicity island type IV secretion system. *Pathog Dis*, 2017; 75(8): ftx113.
11. HU Y, et al. Systematic review with meta-analysis: the global recurrence rate of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.*, 2017; 46(9): 773-779.
12. LADEIRA MSP, et al. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. *J Bras Patol Med Lab*, 2003; 39(4): 335-42.
13. LEE KE, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin-8 in gastric cancer. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(45):8192-202.
14. MAHMOUDI L, et al. High efficacy of gemifloxacin-containing therapy in *Helicobacter pylori* eradication: a pilot empirical second-line rescue therapy. *Medicine*, 2016; 95(42): 1-5.

15. MITCHELL H e KATELARIS P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. *MJA*, 2016; 204(10): 376-380.
16. MORAL-HERNÁNDEZ OD, et al. Multiple infections by EBV, HCMV and *Helicobacter pylori* are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico. *Medicine*, 2019; 98(3): 1-9.
17. NARVÁEZ CER, et al. *Helicobacter pylori*, peptic ulcer and gastric câncer. *Rev Fac Med*, 2018; 66(1): 103-106.
18. NEVES VHD, et al. Epidemiologia e fatores de risco associados às neoplasias gástricas: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica Acervo Científico*, 2021; 21: e6421.
19. NOTO JM e PEEK JRRM. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLOS Pathogens*, 2017; 13(10): 1-7.
20. QUERESHI N, et al. Probiotic therapy in *Helicobacter pylori* infection: a potential strategy against a serious pathogen? *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019; 103(4): 1573-1588.
21. RUGGE M, et al. Gastric cancer as preventable disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017; 15(12): 1833-1843.
22. SAKITANI K, et al. Early detection of gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication due to endoscopic surveillance. *Helicobacter: A 12503 ed. David Y Graham e Francis Megraud*, 2018: 1-7.
23. VINAGRE RMD, et al. *Helicobacter pylori* infection and immune profile of patients with diferente gastroduodenal diseases. *Arq Gastroenterol*, 2018; 55(2): 122-127.
24. YEH Y, et al. *H. pylori* isolates with amino acid sequence polymorphisms as presence of both HtrAL171 & CagL-Y58/E59 increase the risk of gastric câncer. *Journal of Biomedical Science*, 2019; 26(4): 1-8.
25. ZAVROS Y e MERCHANT JL. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022; 19(7): 451-467.