

EXISTE RELAÇÃO ENTRE O *HELICOBACTER PYLORI* E METAPLASIA INTESTINAL NAS EPITELIZAÇÕES COLONARES CURTAS ATÉ 10 MM NO ESÔFAGO DISTAL?

Is there a relationship between Helicobacter pylori and intestinal metaplasia in short column epithelizations up to 10 mm in distal esophagus?

Matheus **DEGIOVANI**^{1,2}, Carmem Australia Paredes Marcondes **RIBAS**¹, Nicolau Gregori **CZECZKO**¹, Artur Adolfo **PARADA**^{1,2}, Juliana de Andrade **FRONCHETTI**¹, Osvaldo **MALAFIAIA**¹

Como citar este artigo: Degiovani M, Ribas CAPM, Czeczko NG, Parada AA Fronchetti JA, Malafaia O. Existe relação entre o *helicobacter pylori* e metaplasia intestinal nas epitelações colunares curtas até 10 mm no esôfago distal? ABCD Arq Bras Cir Dig. 2019;32(4):e1480. DOI: /10.1590/0102-672020190001e1480

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Princípios da Cirurgia da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil e ²Serviço de Endoscopia Digestiva do Hospital 9 de Julho, São Paulo, SP, Brasil

RESUMO – Racional: A presença de metaplasia intestinal no esôfago distal (esôfago de Barrett) é importante doença precursora do adenocarcinoma. O conhecimento sobre os fatores de risco e o processo pelo qual ela se desenvolve é importante e o *Helicobacter pylori* (HP) pode contribuir para esse desenvolvimento. **Objetivo:** Analisar o impacto do HP na mucosa gástrica sobre a metaplasia intestinal no esôfago distal em áreas de epitelação colunar menores que 10 mm de extensão e dados epidemiológicos de prevalência. **Método:** Estudo retrospectivo com inclusão de 373 pacientes consecutivos, com diagnóstico de epitélio colunar no esôfago distal. Em todos foi pesquisado o HP pela urease e histologia, aplicados os fatores de exclusão e inclusão e divididos em dois grupos: o primeiro agregando os pacientes sem diagnóstico histológico de esôfago de Barrett (235-63%) e o segundo com ele (138-37%). **Resultados:** Não houve diferença significativa entre os portadores ou não do HP em relação à probabilidade de ter metaplasia intestinal ($p=0,587$). Quando relacionado ao grupo geral, houve associação inversa entre a bactéria e a epitelação colunar em esôfago distal. A idade ($p=0,031$), gênero ($p=0,013$) e HP ($p=0,613$) quando relacionados juntos à metaplasia intestinal não mostraram relação significativa. Isoladamente, quando relacionados idade e gênero, independente do HP, surgiram resultados confirmando que pacientes de idade mais avançada e mulheres apresentam maior incidência de metaplasia intestinal. **Conclusão:** Existe relação inversa entre HP e as áreas de epitelação colunar em esôfago distal, independente da presença ou não de metaplasia intestinal. Já em relação à idade e gênero, independente do HP, notou-se que em mulheres e com maior a idade há aumento no número de casos com metaplasia intestinal no esôfago distal.

DESCRIPTORIOS - Esôfago de Barrett. *Helicobacter pylori*. Metaplasia intestinal.

Correspondência:
Matheus Degiovani
E-mail: degiovani.endoscopia@gmail.com

Fonte de financiamento: O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001

Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 17/01/2019
Aceito para publicação: 08/05/2019

HEADINGS - Barrett's esophagus. *Helicobacter pylori*. Intestinal metaplasia.

ABSTRAT- Background: The presence of intestinal metaplasia in the distal esophagus (Barrett's esophagus) is an important precursor of adenocarcinoma. Knowledge of the risk factors and the process by which the Barrett develops is very important and *Helicobacter pylori* (HP) can contribute to this development. **Aim:** To analyze the impact of HP in the gastric mucosa with intestinal metaplasia in the distal esophagus in areas of columnar epithelialization smaller than 10 mm in length and epidemiological data on prevalence. **Method:** A retrospective study in which were included 373 consecutive patients diagnosed with columnar epithelium in the distal esophagus was done. In all, HP was investigated by urease and histology, exclusion and inclusion factors were applied and patients were divided into two groups: the first grouping the ones without histological diagnosis of Barrett's esophagus (235-63%) and the second with it (138-37%). **Results:** There was no significant difference between HP and non-HP patients in relation to the probability of having intestinal metaplasia ($p=0.587$). When related to the general group, there was an inverse association between the bacterium and the columnar epithelia in the distal esophagus. Age ($p=0.031$), gender ($p=0.013$) and HP ($p=0.613$) when related together to intestinal metaplasia showed no significant relation. In isolation, when related to age and gender, regardless of HP, results confirmed that patients in more advanced age and women present a higher incidence of intestinal metaplasia. **Conclusion:** There is an inverse relation between HP and the areas of columnar epithelization in the distal esophagus, regardless of the presence or absence of intestinal metaplasia. Age and gender, regardless of HP, showed higher prevalence in women and in older the number of cases with intestinal metaplasia in the distal esophagus.

INTRODUÇÃO

Fortes evidências têm indicado que a infecção pelo *Helicobacter pylori* (HP) exerce importante papel na patogênese de doenças do aparelho digestivo²⁶ e dentre elas encontra-se o adenocarcinoma de esôfago^{1,3,27}. Sua incidência tem aumentado ao longo de três décadas em países desenvolvidos, enquanto a taxa de sobrevida em cinco anos continua baixa^{10,36}. Existem fatores precursores para o seu

desenvolvimento⁴ sendo um dos principais o esôfago de Barrett (EB), cuja incidência é relativamente alta em relação aos outros precursores de malignidade nas populações ocidentais^{19,21}.

Na escola americana é considerado EB quando há presença de mucosa tipo gástrica no esôfago (deslocamento proximal da junção escamocolunar em relação à junção esofagogástrica) cujas biópsias façam o diagnóstico de metaplasia intestinal, ou seja, a presença de células calciformes no estudo anatomopatológico³⁵. Já as sociedades britânicas e japonesas de gastroenterologia o definem pela presença de epitélio colunar em áreas de mucosa esofágica, não tendo a necessidade de células calciformes para o seu diagnóstico. Afirmam que o EB sem metaplasia intestinal encontra-se "biologicamente intestinalizado" e apresenta alterações moleculares similares àquelas do EB com células calciformes¹⁵.

Pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) o diagnóstico de EB é feito através de endoscopia com biópsia da zona aparentando ser epitélio gástrico no esôfago distal (epitelização colunar). Para sua confirmação é necessária a presença de metaplasia intestinal na biópsia esofágica. Ela não deve ser feita na vigência de esofagite ativa (erosões), pois esta pode esconder EB sob as erosões ou inflamação mimetizando displasia e alterando o diagnóstico anatomopatológico.

A relação entre o HP e as doenças relacionadas ao refluxo ácido esofágico é incerta^{2,23}. Atualmente preconiza-se que a presença dessa bactéria na mucosa gástrica pode desencadear efeito protetor para os portadores da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), tanto para as esofagites quanto para o desenvolvimento do EB e adenocarcinoma esofágico. Isso se deve ao fato da colonização gástrica pelo HP diminuir a secreção de ácido no estômago, levando à diminuição do refluxo ácido gastroesofágico^{18,20}.

O objetivo deste estudo foi relacionar a metaplasia intestinal com a infecção pelo HP nas áreas de epitelição colunar do esôfago distal menores que 10 mm de extensão, e relacioná-la com a idade e gênero.

MÉTODO

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil e registrado na Plataforma Brasil. Foi realizado no Serviço de Endoscopia Gastrointestinal do Hospital Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil com pacientes consecutivos que realizaram endoscopia digestiva alta.

A amostragem inicial constou de 14.894 pacientes que realizaram endoscopia digestiva alta. Desse total foram selecionados 373 pacientes que foram divididos em dois grupos. O primeiro incluiu os com diagnóstico endoscópico de epitelição colunar sem metaplasia intestinal (n=235), e o segundo com epitelição (n=138). Todos foram estratificados por gênero e idade.

Nos dois grupos foram realizadas biópsias gástricas para pesquisa do HP por dois métodos: histopatológico e urease. Para estudo histopatológico elas foram coletadas nos locais recomendados pelo Consenso de Houston, sendo dois fragmentos do antro junto ao piloro, um da incisura angular e dois do corpo gástrico (um da pequena curvatura e o outro da grande curvatura gástrica)⁹. Para a urease foi utilizado o Uretest (Renylab®, MG) e as biópsias executadas com pelo menos dois fragmentos do antro, um da incisura angular e dois do corpo⁵. As pinças utilizadas para a coleta de material foram descartáveis (Boston®) com abertura de 6 mm.

Os pacientes foram submetidos à videoendoscopia com aparelhos de alta definição (Pentax i scan) utilizando-se de zoom óptico de até 2x, cromoscopia digital e ácido acético para melhor identificar as áreas de epitélio colunar e direcionar as biópsias (Figura 1). As imagens obtidas foram gravadas e salvas em banco de dados (sistema Perseus e Endox®, SP) sendo obtidas, no mínimo, 10 imagens por paciente em todos os casos.

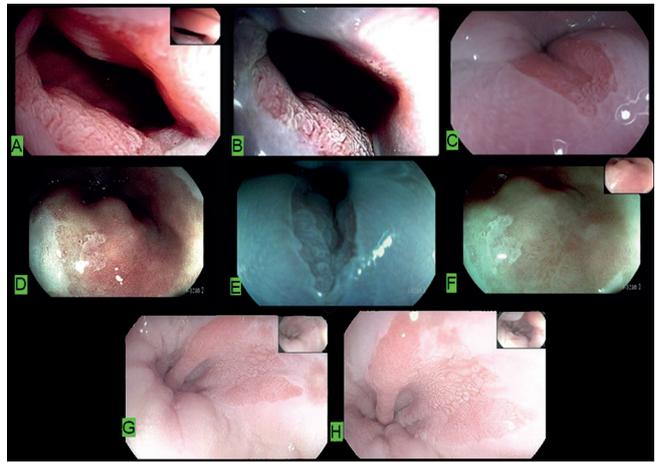


FIGURA 1 - Áreas de epitelição colunar em esôfago distal delimitadas com ácido acético e cromoscopia digital: A) magnificada com ácido acético; B) magnificada com cromoscopia digital; C) com ácido acético; D, E e F) com diferentes cromoscopias digitais; G e H) com ácido acético.

Todos os pacientes incluídos realizaram a endoscopia pela primeira vez. O critério de inclusão único foi possuírem o diagnóstico de epitélio colunar no esôfago distal menor que 10 mm de extensão; os de exclusão foram esofagites graus B, C e D na classificação de Los Angeles (1994), biópsias inadequadas, sedação insuficiente durante o exame, tratamento prévio para HP e pacientes a quem a biópsia não era recomendada (Figura 2).

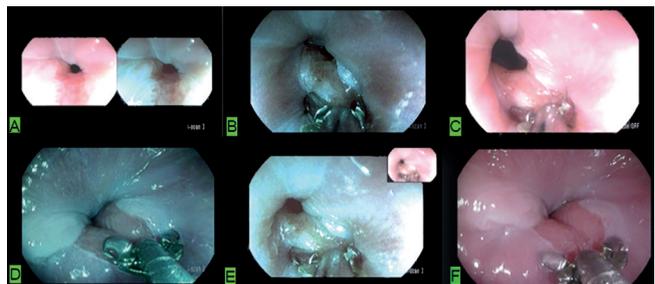


FIGURA 2 - Biópsias direcionadas com ácido acético e cromoscopia digital em áreas de epitélio colunar menores que 10 mm: A) áreas menores que 10 mm a serem biopsiadas (ácido acético e cromoscopia digital); B, C, D e F) delimitações das áreas a serem biopsiadas com cromoscopia digital.

Análise estatística

As variáveis HP, gênero e metaplasia intestinal foram apresentadas em frequências e percentuais. Na comparação dos grupos definidos pela presença ou não de metaplasia em relação à idade foi utilizado o teste t de Student para amostras independentes. Na avaliação da associação das variáveis gênero e presença de HP com metaplasia foi usado o teste exato de Fisher. Os resultados de idade foram descritos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios-padrão. Para a análise multivariada de fatores associados à metaplasia foi ajustado o modelo de regressão logística seguido do teste de Wald. Valores de $p < 0,05$ apresentaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa IBM SPSS Statistics v.20.

RESULTADOS

Dos 373 casos foram diagnosticados 138 (37%, IC 95%: 32,1% a 41,9%) de metaplasia intestinal e 235 (63%) negativos

para metaplasia intestinal. O HP foi negativo em 337 casos (90,3%) e positivo em 36 (9,7%, IC 95%: 6,7% a 12,6%).

Avaliação da associação entre HP e esôfago colunar

O resultado do teste indica a rejeição da hipótese nula ($p < 0,001$) nessa comparação. O percentual de casos negativos foi significativamente maior do que 50% (IC 95%: 87,4% a 93,3%). Existe relação inversa entre o HP e esôfago colunar.

Relação entre HP e metaplasia intestinal

Os resultados indicaram não existir diferença significativa entre pacientes portadores ou não de HP em relação à probabilidade de ter metaplasia intestinal. Entre pacientes com HP+ este percentual foi de 41,67%. Esta diferença não é estatisticamente significativa (Tabela 1)

TABELA 1 - Dados relacionando HP à metaplasia intestinal

Metaplasia intestinal	H.pylori	
	Negativo	
Positivo (EB)	123 36,50%*	15 41,67%*
Negativo	214 63,50%	21 58,33%
Total	337	36

*Valor de $p=0,587$

Avaliação da idade e gênero e diagnóstico de metaplasia intestinal

Em relação à média da idade, os resultados indicaram existir diferença significativa entre pacientes com e sem metaplasia. Os com, tinham em média três a quatro anos a mais do que os sem esse diagnóstico (Tabela 2, Figura 3).

TABELA 2 - Dados relacionados à idade

Metaplasia	n	Idade				Desvio-padrão	p*
		Média	Mediana	Mínimo	Máximo		
Não	235	50,3	52,0	16,0	89,0	14,4	0,025
Sim	138	53,7	56,0	16,0	88,0	13,6	

*Teste t de Student para amostras independentes, $p < 0,05$

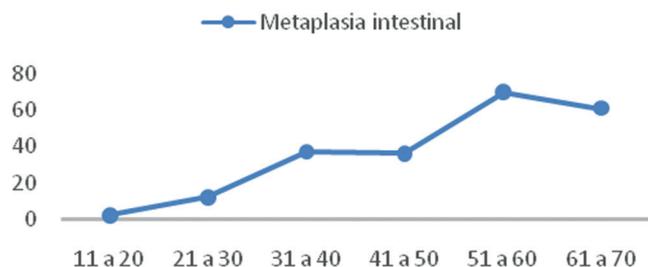


FIGURA 3 - Idade x metaplasia intestinal

Em relação ao gênero, os resultados indicaram existir diferença significativa na probabilidade de diagnosticar metaplasia intestinal. Mulheres apresentaram maior probabilidade do diagnóstico do que os homens: homens $n=44$ (29,14%) e mulheres 42,53% (Tabela 3).

TABELA 3 - Dados relacionados ao gênero

Metaplasia intestinal	Gênero	
	Masculino	Feminino
Positivo	44 29,14%*	94 42,53%*
Negativo	107 70,86%	127 57,47%
Total	151	221

*Valor de $p=0,009$

Análise multivariada

Para avaliar o efeito da presença de HP sobre a probabilidade de se ter metaplasia no gênero e idade, ajustou-se modelo de regressão logística. Os resultados indicaram que, ajustando-se para essas variáveis, não foram encontradas associações significativas (Tabela 4).

TABELA 4 - Dados estatísticos entre as associações dos fatores de risco para metaplasia intestinal

Variável	p	OR (IC95%)
Idade	0,031	1,017 (1,001 a 1,033)
Gênero	0,013	1,76 (1,13 - 2,76)
H. pylori	0,613	1,20 (0,59 - 2,46)

Em relação à idade, independente do gênero e da presença ou não de HP, foi encontrada associação significativa com a metaplasia intestinal. Estima-se que a cada ano a mais de idade há acréscimo de 1,7% na OR seu aparecimento. Para gênero, independente de idade e da presença ou não de HP, foi encontrada associação significativa com a metaplasia intestinal. OR para metaplasia intestinal nas mulheres foi 20% maior do que dos homens.

DISCUSSÃO

A correlação entre o HP e o esôfago de Barrett é discutível na literatura. Existem vertentes a respeito do efeito da colonização gástrica por ele na doença do refluxo gastroesofágico, no desenvolvimento do esôfago de Barrett e correlacionando-a ao adenocarcinoma esofágico. Para tanto, há estudos que relatam HP como fator de risco para o esôfago de Barrett, enquanto outros propõem a não relação entre eles^{29,32} e, ainda, os que inferem seu efeito protetor^{6,11}.

Neste trabalho, quando relacionado o HP às epitelações colunares no esôfago distal, obteve-se relação inversa significativa. Ao mesmo tempo quando o HP é relacionado à presença ou não de metaplasia intestinal nessas áreas não houve significância. Os trabalhos que mostram relação inversa entre o HP e o EB, o fazem necessariamente com as áreas de epitelação colunar no esôfago distal, desenvolvidas a partir do refluxo gastroesofágico, sobre as quais as biópsias são realizadas para o diagnóstico de EB. Assim, nesta casuística, pode-se afirmar que existe relação inversa significativa entre o HP e as doenças relacionadas ao refluxo ácido gástrico, no caso as epitelações colunares no esôfago distal.

Desta maneira, diante dos dados apresentados, outro ponto importante a ser considerado, é que se pensarmos nas definições de EB pela Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva e pela escola americana, teríamos resultado não condizente entre a relação do HP e o EB. No entanto, de acordo com a escola japonesa e britânica, as quais consideram que o epitélio de Barrett sem metaplasia intestinal encontra-se "biologicamente intestinalizado", há relação inversa ou "protetora" entre o HP e o EB.

Em concordância com essa hipótese de proteção do HP à DRGE e às epitelações colunares no esôfago distal, Xue et al.³⁹ estudaram 846 pacientes com esofagite de refluxo os quais foram submetidos ao tratamento com pantoprazol (40 mg). Após quatro semanas de tratamento a taxa de cicatrização da esofagite de refluxo foi de 86,6% em doentes com HP positivo. Em pacientes com HP negativo, a cicatrização foi de 76,1%. Após oito semanas as taxas de cicatrização nos grupos positivo e negativo foram de 96,4% e 91,8% respectivamente. Assim, a cicatrização no grupo com HP positivo foi maior, quando comparado ao grupo com HP negativo, sugerindo que, com base no mesmo tratamento, obteve-se melhor resultado em pacientes com o diagnóstico de HP.

De acordo com inúmeras publicações, é clinicamente

relevante que em pacientes com DRGE e suas complicações, a prevalência do HP é menor. Como exemplo, em revisão sistemática, a prevalência média de infecção em pacientes com a DRGE foi 38,2%, comparado a 49,5% dos pacientes com DRGE sem HP³⁰. Outros mostram efeito protetor exercido pelo HP na DRGE, desencadeando formas menos grave da doença nos pacientes infectados^{16,37}.

Em concordância a esta teoria protetora do HP diante das doenças esofágicas, Rubenstein et al.³³ demonstraram que quanto maior o nível ou gravidade da esofagite - de acordo com graduação endoscópica pré-estabelecida de graus I, II e III -, a prevalência do HP é menor (51,72%, 28,57%, 20,68% respectivamente), independente da presença ou não de EB.

Na tentativa de justificar ou não relação entre o HP e as doenças esofágicas, várias metanálises foram realizadas. Porém em todas, existem relatos conclusivos sobre as dificuldades de suas realizações diante das adversidades regionais, heterogeneidades dos estudos existentes e vieses de informações na coleta de dados.

Assim sendo, na metanálise de Wang et al.³⁸ por exemplo, houve significativa heterogeneidade, a qual foi explicada pelo tipo de grupo controle selecionado em alguns trabalhos e aos estudos que foram realizados na Ásia, onde a incidência do HP é superior aos países ocidentais, concluindo que há necessidade de mais estudos para definir ou não relação entre o HP e EB.

Em outra metanálise, Fischbach et al.¹³ em 49 estudos sugerem que a presença de HP na mucosa gástrica está associada ao risco reduzido de EB. Porém, apesar das dificuldades já relatadas para a execução de metanálises com esse tema, quatro desses 49 estudos, com ausência de vieses, mostrando risco reduzido de EB em infectados pelo HP, dentre os quais Corley et al.⁷ realizado na Califórnia e Fischbach et al.¹⁴ na Irlanda. Estes mesmos autores após dois anos, em um estudo caso-controlado associando o HP e EB, concluíram que a presença da bactéria foi inversamente associada à presença de EB. Verificou-se que a chance de infecção pelo HP na mucosa gástrica em pacientes com EB é 50% menor quando comparado aos pacientes sem EB¹².

Seguindo o mesmo princípio, Rokkas et al.³¹ em metanálise, mostraram como estatisticamente significativa a associação inversa entre o HP e o adenocarcinoma esofágico, desenvolvido sobre EB. Em contrapartida, em pacientes com carcinoma de células escamosas não houve relação significativa com a prevalência do HP.

Rubenstein et al.³⁴ concluíram que nos pacientes portadores de esofagite erosiva e EB a prevalência do HP é menor. Nesse mesmo estudo, não houve relevância entre pacientes sintomáticos para DRGE e HP, contribuindo para a hipótese de que a infecção por ele não protege contra o EB propriamente dito, e sim diminui o RGE.

Contrariando esta hipótese, Yaghoobi et al.⁴⁰ English, multiple-source literature search was performed from 1983 to February 2007. Only randomized controlled trial (RCT) em metanálise revelaram que a erradicação do HP geralmente não promove RGE. Partindo deste pressuposto, Hackelsberger et al.¹⁷ whether in the cardia or the distal oesophagus, has been uniformly defined as specialised columnar epithelium, suggesting a relation with Barrett's oesophagus. It is, however, not clear whether the risk factors associated with intestinal metaplasia are identical at both sites. AIMS: To investigate biopsy specimens obtained below the squamocolumnar junction (SCJ) contradisseram a hipótese protetora do HP para o EB, quando relataram que a patogênese da metaplasia intestinal esofágica não é uniforme, podendo estar relacionada com vários outros fatores.

Assim sendo, há outras possibilidades de relacionar o HP e EB. Como exemplo, um efeito sistêmico direto seria a ação de um tipo específico de DNA do HP causando a diminuição da regulação das respostas do Interferon tipo 1 e Interleucina 12 aos estímulos inflamatórios, facilitando o desenvolvimento da esofagite e suas complicações. Outra possibilidade de

melhoria das doenças esofágicas na qual HP poderia agir indiretamente, pode estar relacionada ao efeito mediado pelo peptídeo grelina. Quando se tem diminuição basal de sua secreção há, concomitantemente, diminuição da secreção ácido gástrica e conseqüentemente menor refluxo ácido esofágico. Isso permite a melhora tanto dos sintomas quanto das doenças esofágicas relacionadas a DRGE. Mais um ponto a ser considerado que pode ou não estar relacionado ao HP, são os fatores que desencadeiam a predisposição ao EB. Entre eles, o perfil genético (por exemplo IL-12p70) predispondo resposta pró-inflamatória intensa, estímulos ao refluxo de sais biliares e fatores de risco (por exemplo hérnia de hiato), seriam força motriz no desenvolvimento do EB. Não menos importante são os fatores que podem desencadear a infecção pelo HP, ou seja, alterações na microbiota gástrica relacionadas ao uso de antibióticos anteriores, dieta e/ou higiene^{8,24,25,28}.

Diante de muitas teorias, hipóteses e possibilidades, pode-se concordar com Malfertheiner et al.²² que mostraram a necessidade de mais estudos para comprovar a existência de alguma relação entre HP e as doenças esofágicas relacionadas a DRGE.

CONCLUSÃO

Existe relação inversa entre HP e as áreas de epitelização colunar em esôfago distal, independente da presença ou não de metaplasia intestinal. Já em relação à idade e gênero, independente do HP, notou-se que em mulheres e com maior idade há aumento no número de casos com metaplasia intestinal no esôfago distal.

ORCID

Oswaldo Malafaia: 0000-0002-1829-7071

REFERÊNCIAS

1. Andreollo NA, Beraldo GC, Alves IPF, Terciotti-Junior V, Ferrer JAP, Coelho-Neto JS, Lopes LR. Pathologic complete response (ypT0 ypN0) after chemotherapy and radiotherapy neoadjuvant followed by esophagectomy in the squamous cell carcinoma of the esophagus. *Arq Bras Cir Dig.* 2018 Dec 6;31(4):e1405. doi: 10.1590/0102-672020180001e1405.
2. Braghetto I, Csendes A. Failure after fundoplication: re-fundoplication? Is there a room for gastrectomy? In which clinical scenarios? *Arq Bras Cir Dig.* 2019 Aug 26;32(2):e1440. doi: 10.1590/0102-672020190001e1440.
3. Braghetto I, Figueroa M, Sanhueza B, Lanzarini E, Sepulveda S, Erazo C. Pharyngo-ileo-colo-anastomosis with micro-vascular blood supply augmentation for esophago-gastric replacement due to esophago-gastric necrosis after caustic ingestion. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2):e1381. doi: 10.1590/0102-672020180001e1381.
4. Braghetto I, Figueroa M, Sanhueza B, Lanzarini E, Sepulveda S, Erazo C. Pharyngo-ileo-colo-anastomosis with micro-vascular blood supply augmentation for esophago-gastric replacement due to esophago-gastric necrosis after caustic ingestion. *Arq Bras Cir Dig.* 2018;31(2):e1381. doi: 10.1590/0102-672020180001e1381.
5. Coelho LGV, Zaterka S. II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*. In: *Arquivos de Gastroenterologia.* 2005. p. 128-32.
6. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut [Internet].* 2008;57(6):727-33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2670583&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
7. Corley DA, Kubo A, Levin TR, Block G, Habel L, Zhao W, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of Barrett's oesophagus: a community-based study. *Gut [Internet].* 2008;57(6):727-33. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17895354>
8. de Martel C, Haggerty TD, Corley DA, Vogelmann JH, Orentreich N, Parsonnet J. Serum ghrelin levels and risk of subsequent adenocarcinoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol [Internet].* 2007;102(6):1166-72. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=med5&NEWS=N&AN=17378911>

9. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 1996;20(10):1161–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8827022>
10. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* [Internet]. 2002;50(3):368–72. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.50.3.368>
11. El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, Inadomi JM, Crooks LA, Feddersen RM. Corpus gastritis is protective against reflux oesophagitis. *Gut* [Internet]. 1999;45(2):181–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1727606&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Fischbach LA, Graham DY, Kramer JR, Ruggie M, Verstovsek G, Parente P, et al. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus: a case-control study. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2014;109(3):357–68. Available from: [/pmc/articles/PMC4046944/?report=abstract](http://pmc/articles/PMC4046944/?report=abstract)
13. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, et al. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(3):163–75.
14. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, Gandhi S, Dick-Onuoha S, Lewis A, et al. The association between Barrett's esophagus and Helicobacter pylori infection: A meta-analysis. *Helicobacter*. 2012;17(3):163–75.
15. Fitzgerald RC, Pietro M, Ragunath K, Ang Y, Kang J, Watson P, et al. British Society of Gastroenterology Guidelines on the Diagnosis and Management of Barrett's Esophagus. *Gut*. 2014;63(1):7–42.
16. Graham DY, Yamaoka Y. H. pylori and cagA: Relationships with Gastric Cancer, Duodenal Ulcer, and Reflux Esophagitis and Its Complications. *Helicobacter*. 1998;3(3):145–51.
17. Hackelsberger a, Günther T, Schultze V, Manes G, Dominguez-Muñoz JE, Roessner a, et al. Intestinal metaplasia at the gastro-oesophageal junction: Helicobacter pylori gastritis or gastro-oesophageal reflux disease? *Gut* [Internet]. 1998;43(1):17–21. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1727162&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
18. Henrik Simán J, Forsgren a, Berglund G, Florén CH. Helicobacter pylori infection is associated with a decreased risk of developing oesophageal neoplasms. *Helicobacter* [Internet]. 2001;6(4):310–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843963>
19. Ivano FH, Mesquita LP, Simamura CM, Kuwaki GM, Colman JT, Campos GM. Pre and postoperative pH monitoring and weight loss analysis in patients undergoing gastric plication in association with fundoplication. *Arq Bras Cir Dig*. 2017 Oct-Dec;30(4):244–247. doi: 10.1590/0102-6720201700040004.
20. Kusters JG, Kusters JG, van Vliet AHM, van Vliet AHM, Kuipers EJ, Kuipers EJ. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2006;19(3):449–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16847081>
21. Laffraia FM, Herbella FAM, Kalluf JR, Patti MG. A pictorial presentation of esophageal high resolution manometry current parameters. *Arq Bras Cir Dig*. 2017 Jan-Mar;30(1):69–71. doi: 10.1590/0102-6720201700010019.
22. Malfertheiner P, Peitz U. The interplay between Helicobacter pylori, gastro-oesophageal reflux disease, and intestinal metaplasia. *Gut* [Internet]. 2005;54 Suppl 1:i13–20. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1867793&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
23. Mendes-Filho AM, Godoy ESN, Alinho HCAW, Galvão-Neto MDP, Ramos AC, Ferraz ÁAB, Campos JM. Fundoplication conversion in roux-en-y gastric bypass for control of obesity and gastroesophageal reflux: systematic review. *Arq Bras Cir Dig*. 2017 Oct-Dec;30(4):279–282. doi: 10.1590/0102-6720201700040012.
24. Moons LMG, Kusters JG, Van delft JHM, Kuipers EJ, Gottschalk R, Geldof H, et al. A pro-inflammatory genotype predisposes to Barrett's esophagus. *Carcinogenesis*. 2008;29(5):926–31.
25. Nwokolo CU, Freshwater DA, O'Hare P, Randeva HS. Plasma ghrelin following cure of Helicobacter pylori. *Gut* [Internet]. 2003;52(5):637–40. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1773634&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Oliveira, Levindo Alves de et al. The canonical wnt pathway in gastric carcinoma. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, 2019, vol.32, no.1. ISSN 0102-6720
27. PEDUK, Sevki et al. The role of serum ck-18, mmp-9 and tipm-1 levels in predicting r0 resection in patients with gastric cancer. *ABCD, arq. bras. cir. dig.*, 2018, vol.31, no.4. ISSN 0102-6720
28. Pei ZH, Yang L, Peek RM, Levine SM, Pride DT, Blaser MJ. Bacterial biota in reflux esophagitis and Barrett's esophagus. *World J Gastroenterol*. 2005;11(46):7277–83.
29. Peng S, Cui Y, Xiao YL, Xiong LS, Hu PJ, Li CJ, et al. Prevalence of erosive esophagitis and Barretts esophagus in the adult Chinese population. *Endoscopy*. 2009;41(12):1011–7.
30. Raghunath A, Hungin APS, Wooff D, Childs S. Prevalence of Helicobacter pylori in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* [Internet]. 2003;326(7392):737. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=152634&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
31. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantis G. Relationship Between Helicobacter pylori Infection and Esophageal Neoplasia: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5(12).
32. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, et al. Association between Helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2014;12(2):239–45. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3947027&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
33. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, et al. Association between helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):239–45.
34. Rubenstein JH, Inadomi JM, Scheiman J, Schoenfeld P, Appelman H, Zhang M, et al. Association between helicobacter pylori and Barrett's esophagus, erosive esophagitis, and gastroesophageal reflux symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(2):239–45.
35. Splittgerber M, Velanovich V. Barrett Esophagus. *Surg Clin North Am* [Internet]. 2015;95(3):593–604. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0039610915000122>
36. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. *CA a cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(2):87–108. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/abstract>
37. Vaezi MF, Falk GW, Peek RM, Vicari JJ, Goldblum JR, Perez-Perez GI, et al. CagA-positive strains of Helicobacter pylori may protect against Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(9):2206–11.
38. Wang C, Yuan Y, Hunt RH. Helicobacter pylori infection and Barrett's esophagus: A systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2009;104(2):492–500. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50405500%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.37%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00029270&id=doi:10.1038/ajg.2008.37&atitle=Helicobacter+pylori+infection+and+Barret>
39. Xue Y, Zhou L-Y, Lin S-R, Hou X-H, Li Z-S, Chen M-H, et al. Effect of Helicobacter pylori eradication on reflux esophagitis therapy: a multi-center randomized control study. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2015;128(8):995–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4832960&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
40. Yaghoobi M, Farrokhyar F, Yuan Y, Hunt RH. Is there an increased risk of GERD after Helicobacter pylori eradication?: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2010;105(5):1007–13; quiz 1006, 1014. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2009.734>