

UNIVERSIDADE CESUMAR UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**HELICOBACTER PYLORI E CÂNCERES GÁSTRICOS: RELAÇÃO,
DIAGNÓSTICO E RASTREIO - UMA REVISÃO**

JOÃO VICTOR BRAGANHOLO BERTOLI

MARINGÁ – PR

2024

João Victor Braganholo Bertoli

**HELICOBACTER PYLORI E CÂNCERES GÁSTRICOS: RELAÇÃO,
DIAGNÓSTICO E RASTREIO - UMA REVISÃO**

Artigo apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel(a) em Medicina, sob a orientação do Prof. Dr. Jean Carlos Fernando Besson.

MARINGÁ – PR

2024

HELICOBACTER PYLORI E CÂNCERES GÁSTRICOS: RELAÇÃO, DIAGNÓSTICO E RASTREIO - UMA REVISÃO

Nicole Gabriella Pedroso Dirksen¹

João Victor Braganholo Bertoli²

Jean Carlos Fernando Besson³

RESUMO

Introdução: Os cânceres na população estão associados a diversos fatores de risco, na maioria dos casos considerados multifatoriais, envolvendo tanto predisposições genéticas quanto influências ambientais. Entre esses fatores, destaca-se a infecção por *Helicobacter pylori*, uma condição amplamente prevalente na população e reconhecida como importante desencadeante de câncer gástrico. **Objetivos:** Apresentar a relação da infecção por *H. pylori* com o aparecimento de malignidades gastrointestinais, concomitantemente com os métodos de rastreio e diagnósticos existentes. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura, cuja obtenção de informações foi realizada por análises bibliográficas de artigos e estudos realizados preferencialmente no período de 2013 a 2024, contendo informações pertinentes ao tema proposto e sendo retirados em bases de dados como: Google acadêmico, SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed e UpToDate Inc., utilizando os seguintes descritores em saúde (DeCS): *H. pylori*, câncer gástrico, rastreio e diagnóstico. **Resultados:** A revisão bibliográfica elucidou o papel da infecção por *Helicobacter Pylori* como fator de risco para o câncer gástrico, além de detalhar os métodos de diagnóstico e rastreamento mais utilizados. **Conclusão:** A infecção por *Helicobacter pylori* é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico em razão da inflamação crônica da mucosa e da ativação da proliferação celular, mediada principalmente pelas proteínas bacterianas CagA e VacA. Conclui-se também que o rastreamento endoscópico universal para o câncer gástrico segue sendo um tema controverso na comunidade médica.

Palavras-chave: Infecção bacteriana; Câncer Gástrico; Diagnóstico Precoces.

HELICOBACTER PYLORI AND GASTRIC CANCERS: RELATIONSHIP, DIAGNOSIS AND SCREENING - A REVIEW

ABSTRACT

Introduction: Cancers in the population are associated with various risk factors, most of which are considered multifactorial, involving both genetic predispositions and environmental influences. Among these factors, *Helicobacter pylori* infection stands out as a widely prevalent condition and is recognized as a significant trigger for gastric cancer. **Objectives:** To present the relationship between *H. pylori* infection and the appearance of gastrointestinal malignancies, concomitantly with the existing screening and diagnostic methods. **Methodology:** This is an integrative literature review, whose information was obtained through bibliographic analysis of articles and studies carried out preferably between 2013 to 2024, containing information pertinent to the proposed theme and being selected from databases such as: Google Scholar, SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed and UpToDate Inc., using the following health descriptors (DeCS): *H. pylori*, gastric cancer, screening and diagnosis. **Results:** The literature review elucidated the role of *Helicobacter Pylori* infection as a risk factor for gastric cancer, in addition to detailing the most used diagnostic and screening methods. **Conclusion:** *Helicobacter pylori* infection is considered the main risk factor for the development of gastric cancer due to chronic inflammation of the mucosa and the activation of cell proliferation, mediated mainly by the bacterial proteins CagA and VacA. It is also concluded that universal endoscopic screening for gastric cancer remains a controversial topic in the medical community.

Keywords: Bacterial Infection; Gastric Cancer; Early Diagnosis.

1 INTRODUÇÃO

A *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa de formato espiralado, com presença de flagelos multipolares e proteínas citotóxicas que desempenham papel crucial para sua sobrevivência no ambiente hostil e desfavorável estomacal – seu único reservatório natural em humanos (COSTA, 2021). A transmissão ocorre via fecal-oral ou oral-oral e depende diretamente de influências externas, como: qualidade e abastecimento da água, hábitos de higiene pessoal, saneamento básico e condições socioeconômicas demográficas. Por conta disso, a prevalência da infecção varia de 25 a 50% em países desenvolvidos e pode chegar até 90% nos países em desenvolvimento (AZIZ, 2020).

A infecção por *H. pylori* é considerada uma das principais causadoras de gastrite e úlceras pépticas devido a seus mecanismos patogênicos que conduzem uma inflamação crônica na mucosa gástrica. Contudo, em uma minoria de pacientes suscetíveis, a bactéria pode favorecer uma mudança da arquitetura fisiológica do estômago, como: atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia e carcinoma, mesmo naqueles com infecção assintomática (SOARES, 2023).

A atividade carcinogênica é atribuída aos fatores de virulência oncogênicos da bactéria, dentre os quais pode-se citar: o gene A associado à citotoxina (CagA) e a citotoxina A vacuolizante (VacA). A função carcinogênica destes fatores envolve a ativação de vias intracelulares que favorecem a proliferação celular, perda da inibição de contato pela dissociação da E-caderina do complexo de β -catenina, inibição da ativação e proliferação de linfócitos T e indução de processo inflamatório no ambiente estomacal (ALIPOUR, 2021). Além da infecção por *H. pylori*, fatores ambientais como o tabagismo, genéticos e dietéticos como o consumo excessivo de sódio também estão implicados e desempenham papel fundamental na etiologia do câncer de estômago (SHAH, 2022). A respeito dos tipos histológicos, o adenocarcinoma é o mais encontrado (90-95%). Em contrapartida, o linfoma de MALT (2-3%) e leiomiossarcoma (2%) são tipos histológicos menos comuns na prática clínica. (BESAGIO, 2021; MORAIS, 2020).

Cerca de 1 milhão de pessoas ao ano são diagnosticadas com câncer de estômago no mundo, representando o 4º tumor maligno mais comum em homens e o 5º em mulheres (MENDES, 2019). As áreas com maior probabilidade para o desenvolvimento desta doença abrangem a América do Sul e Central, Europa Oriental, China e Japão. Aproximadamente 750

mil morrem ao ano, tornando-o o 4º câncer mais mortal do mundo com taxas de sobrevida mediana inferior há 12 meses nos estágios avançados (MACHLOWSKA, 2020). No Brasil, segundo estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA), houveram 21 mil novos casos anuais durante os anos 2020-2022, sendo 13.300 em homens e 7.870 em mulheres. É o 4º tipo mais incidente em pessoas do sexo masculino e o 6º em públicos do sexo feminino no país.

Apesar de sua incidência moderada, seus altos impactos na morbimortalidade e os baixos índices de sobrevida após diagnóstico, grande parte dos países, como os EUA e o Brasil, não adotam sistemas de rastreamento de rotina para o câncer de estômago. Por outro lado, países do leste asiático como o Japão, atingem taxas de sobrevivência em torno de 90% após 5 anos de diagnóstico devido à aplicação do screening endoscópico – que permite o diagnóstico e ressecção tumoral precoce (ASCHERMAN, 2021; FERRARI, 2022). Como a maioria das lesões pré-neoplásicas são assintomáticas, dois terços dos pacientes com câncer gástrico são diagnosticados em uma fase onde a cirurgia curativa não é mais possível, em despeito da apresentação clínica tardia (LIU, 2016). Assim, a compreensão dos fatores econômicos em saúde, bem como a investigação a respeito do custo-benefício dos programas de detecção precoce em países que não o aplicam é de extrema importância, pois visa aumentar as porcentagens de cura e a melhora na qualidade de vida nos pacientes diagnosticados (ASCHERMAN, 2021).

O presente trabalho tem como objetivo elaborar uma revisão da literatura sobre a infecção da *H. pylori* como fator de risco na etiologia do câncer gástrico e discutir a importância da endoscopia digestiva alta no seu diagnóstico e rastreamento.

2 METODOLOGIA

O decorrente trabalho trata-se de uma revisão integrativa de literatura com abordagem qualitativa. Na etapa de seleção dos artigos foram utilizadas bases de dados eletrônicas, como: Google acadêmico, SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed e UpToDate Inc., empregando os seguintes descritores em saúde (DeCS): *H. pylori*, câncer gástrico, rastreio e diagnóstico. Os critérios de escolha foram: artigos no idioma português, inglês e espanhol, disponíveis em textos completos online, preferencialmente publicados nos últimos dez anos e artigos destaque no assunto. Os critérios de exclusão foram publicações que não se encaixaram nos itens procurados e temática do estudo. Tendo em vista a natureza do trabalho,

não houve necessidade da submissão da proposta em Comitê de ética em Pesquisa (CEP).

3 FISIOPATOLOGIA DA INFECÇÃO

O estômago é o órgão mais afetado pela bactéria *Helicobacter pylori*. Ele possui diferentes regiões com funções específicas: a cárdia secreta muco para proteger o tecido do ácido clorídrico; o corpo contém glândulas com funções secretoras variadas; e a região antro-pilórica secreta muco e hormônios. O estômago produz grande quantidade de ácido clorídrico por meio de células parietais, resultando em um pH muito ácido (entre 1 e 3), o que exige proteção constante através da secreção de muco pelas células de superfície e células mucosas do pescoço (GUYTON, 2017).

H. pylori é uma bactéria gram-negativa, móvel, microaerófila e em forma de espiral. O estômago humano é o único reservatório natural desse microrganismo. A infecção geralmente se inicia na infância e pode persistir durante toda a vida do indivíduo, a menos que seja tratada com antimicrobianos. A transmissão ocorre principalmente de forma interpessoal, seja pela via oral-oral ou fecal-oral, sendo esta última a mais comum. (DUAN, 2023). Aproximadamente 50% da população mundial é portadora da bactéria, porém países subdesenvolvidos possuem elevada incidência quando comparados aos países desenvolvidos.

Indivíduos infectados pela *H. pylori* tem ela como dominante na microbiota estomacal. Isso se deve a movimentação da bactéria no muco, neutralização do ácido e inibição de outros filos bacterianos existentes no estômago (BABIN, 2021).

É uma bactéria que predomina no antro, local com menor concentração de ácido, passando por várias adaptações biológicas que a protegem da acidez extrema, tendo como mecanismos de destaque a produção de urease, a movimentação e adesão em direção à mucosa gástrica e a evasão da resposta imune do hospedeiro (MIRANDA, 2019). Sua principal estratégia é a produção de urease, uma enzima que catalisa a conversão da ureia presente no estômago em amônia e dióxido de carbono. A amônia neutraliza o ácido gástrico ao redor da bactéria, criando uma "bolha" de pH mais elevado, basificando o meio. Isso estimula as células G a produzirem a gastrina e as células enterocromafins a produzirem histamina, o que acarreta na liberação de ácido clorídrico nas regiões de fundo e corpo estomacal por células parietais. A movimentação em direção à mucosa gástrica, se deve a presença de seus flagelos, lipases e proteases sintetizadas. Depois de alcançar a mucosa

gástrica, se adere às células epiteliais através de adesinas, as quais são fundamentais para a persistência da infecção e eventual manifestação de doenças gástricas (MIRANDA, 2019).

Por fim, há a evasão da resposta imune, que acontece por mimetismo molecular, modulação da resposta imune e persistência da infecção. A imunidade inata responde inicialmente ao reconhecimento de uma bactéria por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os Toll-like (TLRs), presentes nas células epiteliais da mucosa gástrica. Isso ativa uma resposta inflamatória com a liberação de citocinas e quimiocinas, recrutando células do sistema imunológico, como neutrófilos e macrófagos, que tentam eliminar a bactéria (LARSEN, 2014). A presença contínua da bactéria e a resposta imune inata causam inflamação crônica da mucosa gástrica, conhecida como gastrite. Isso resulta em danos às células do estômago, contribuindo para os sintomas e complicações da infecção (BACKERT, 2011).

A imunidade adaptativa inicia-se com a apresentação de antígenos aos linfócitos T por meio de células dendríticas. As células T, especialmente as células T auxiliares (Th1 e Th17), são ativadas e secretam citocinas que amplificam a resposta imune. Nesse contexto, há uma predominância das células Th1 sobre as células Th2. As células Th1, ao mediar uma resposta inflamatória via citocinas como o interferon-gama (IFN- γ), podem desencadear uma resposta imune que, embora útil contra patógenos intracelulares, é prejudicial contra o *H. pylori*, resultando em consequências excessivas e danos ao tecido gástrico. Por outro lado, a menor presença das células Th2, que são mais eficazes contra patógenos extracelulares e promovem a produção de anticorpos, contribui para a dificuldade de eliminação (BIMCZOK, 2013).

A infecção localizada no corpo gástrico aumenta as chances de câncer devido à destruição e atrofia de células parietais - produtoras de suco gástrico - consequentemente, tornando o ambiente hipoclorídrico, facilitando os processos de mutagênese celular e sobrevivência do microrganismo. Já a infecção no antro, aumenta as chances de úlceras pépticas por conta da maior secreção de ácido em resposta à destruição de células D - secretoras de somatostatina, uma das inibidoras de gastrina (ZHANG, 2017). A infecção aguda da bactéria quase sempre é assintomática, mas algumas pessoas podem ter quadros de intolerância alimentar, simulando gastroenterites, diarreia, dor abdominal que dura de 1 a 2 semanas e depois desaparece (TOSCANO, 2018).

4 MECANISMO DA INFECÇÃO CRÔNICA E ALTERAÇÕES HISTOLÓGICAS

A infecção crônica por *Helicobacter pylori* ocorre quando a bactéria consegue persistir na mucosa gástrica por longos períodos, resultando em uma inflamação contínua. Histologicamente, isso se manifesta como gastrite crônica atrófica, caracterizada por um infiltrado inflamatório composto predominantemente por células linfocitárias e plasmócitos na lâmina própria da mucosa gástrica, resultando em hipocloridria e alterações da função digestiva (SILVA, 2018).

Em estágios mais avançados, pode ocorrer metaplasia intestinal, onde o epitélio gástrico normal é substituído por um epitélio semelhante ao do intestino, predispondo ao desenvolvimento de neoplasias gástricas. Além disso, a inflamação contínua e a destruição da mucosa gástrica podem levar à formação de úlceras, que são áreas de erosão profunda na mucosa (SILVA, 2018). Essas alterações histológicas são observadas em biópsias gástricas de pacientes com infecção crônica por *H. pylori*.

5 O PROCESSO DE CARCINOGÊNESE NO ESTÔMAGO

Uma vez que o processo inflamatório crônico atrófico é instalado na mucosa gástrica o risco para o surgimento de lesões pré-neoplásicas e neoplásicas aumentam exponencialmente ao longo do tempo. Segundo a hipótese de Pelayo Correa é postulado uma sequência de lesões e alterações que precedem o surgimento do adenocarcinoma gástrico (CORREA, 1988; WADDINGHAM, 2020).

Tais lesões surgem a partir da influência de diversos fatores genéticos e ambientais que favorecem a modificação da arquitetura fisiológica da mucosa para uma propensa a neoplasias. Dentre os principais fatores carcinogênicos, destaca-se: A infecção por *Helicobacter pylori*; dieta rica em cloreto de sódio e nitrosaminas; mutações amplificadoras de oncogenes e/ou inativação de genes supressores tumorais; secreção insuficiente de ácido ascórbico; consumo de álcool e tabaco; predisposições genéticas ao câncer e histórico familiar compatível (KAMINSKI, 2001; SHAH, 2022).

A primeira lesão pré-maligna que surge após a atrofia da mucosa é a metaplasia intestinal, à qual é definida pela substituição do epitélio colunar simples do estômago por um epitélio do tipo intestinal, que contém células caliciformes secretoras de mucina. A metaplasia

intestinal representa uma resposta fisiológica do hospedeiro em decorrência da constante agressão ao parênquima gástrico (HUANG, 2019; JONAITIS, 2021). Assim, a mucina produzida por células caliciformes exerce um papel fundamental na diminuição dos agravos provocados pelas secreções ácidas em uma mucosa já enfraquecida e incapaz de secretar muco como antes (MEYER, 2018).

Apesar de ser algo inicialmente benéfico, a manutenção a longo prazo da metaplasia sob presença de inflamação crônica pode predispor o indivíduo à displasia gástrica (MEYER, 2018). Esta alteração ocupa o último estágio antes do adenocarcinoma, sendo descrita como uma lesão neoplásica benigna, normalmente plana ou deprimida, associada a uma inflamação subjacente (SUNG, 2016).

Helicobacter pylori representa o principal fator de risco para o desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas gástricas em todo o mundo (HUANG, 2019). A terapia de erradicação da bactéria cura a atrofia, mas sua eficácia na reversibilidade de metaplasia intestinal e displasia é extremamente limitada. Portanto, o manejo mais adequado das lesões pré- neoplásicas compreende a vigilância endoscópica frequente e a ressecção do segmento acometido por via cirúrgica ou endoscópica, se indicado (HUANG, 2019; JONAITIS, 2021).

6 O PAPEL DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA E DA H. PYLORI NA GÊNESE DO CÂNCER

Apesar da infecção por *H. pylori* ser oligo ou assintomática na maioria das vezes, quase todos os pacientes desenvolvem gastrite superficial à longo prazo, 10-15% apresentam úlceras pépticas, 1-3% adenocarcinoma gástrico e 0,1% linfoma MALT. Todas as cepas da bactéria são capazes de causar gastrite atrófica e lesões pépticas, porém aquelas com fatores de virulência carcinogênicos, como o CagA, têm maior importância para o desenvolvimento de neoplasias malignas (ZHANG, 2017; ALIPOUR, 2021).

Uma inflamação crônica pode levar ao câncer ao criar um microambiente tumoral com predominância de citocinas específicas, desequilíbrio da resposta imunológica e indução de vias de proliferação e reparo celular descontroladas (ZAVROS, 2022; GRETEN, 2019). A citocina IL-1 α promove angiogênese e proliferação de células endoteliais que circundam e facilitam a nutrição do tumor e, posteriormente, metástases. Outras citocinas inflamatórias, como IL-1 β , IL-6, TNF- α em resposta à atrofia da mucosa, promovem um processo de reparo

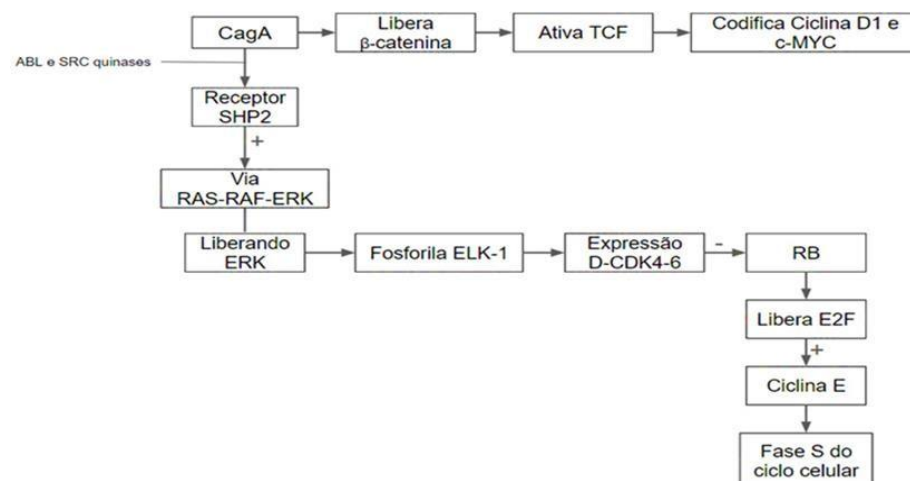
celular desregulado, ativando vias de sinalização de tirosina quinase que favorecem a proliferação celular e inibem a apoptose (JAROENLAPNOPPARAT, 2022).

A respeito da *H. pylori*, esta pode favorecer o surgimento do câncer gástrico através de diversos mecanismos, dentre os quais destaca-se: a liberação de toxinas carcinogênicas, o silenciamento de genes supressores tumorais e modulação de microRNAs.

A toxina de maior relevância no contexto oncogênico da *H. pylori* é o CagA (cytotoxin associated gene A). CagA, ao entrar na célula, pode ser fosforilada por ABL e SRC quinases do hospedeiro, liberando sua capacidade de interagir com enzimas e receptores da célula. Por exemplo, ao se ligar no receptor SHP2 (proteína tirosina fosfatase contendo domínio SH2), CagA induz ativação da via mitótica RAS-RAF-ERK. No núcleo, ERK realiza uma fosforilação ativadora do fator de transcrição ELK-1, que, por sua vez, induz a expressão gênica de ciclina D-CDK4-6. O aumento das atividades dessa ciclina provoca uma hiperfosforilação inibitória da proteína RB, liberando o fator E2F do complexo pRB-E2F. Este fator livre no núcleo ativa ciclina E, regulando o ciclo celular para a fase S em que há intensa replicação de DNA e mitose da célula (ALIPOUR, 2021; ZHANG, 2017).

Adicionalmente, CagA em estado não fosforilado, age dissociando o complexo β -catenina–E-caderina. A β -catenina livre no citosol é direcionada ao núcleo ativando o fator TCF que codifica ciclina D1 e o c-MYC – um proto-oncogene muito encontrado em diversas neoplasias humanas (ALIPOUR, 2021). Por outro lado, a instabilidade em E-caderina facilita os processos de invasão da membrana basal e de metástases devido ao déficit na adesão celular anteriormente garantida por esta proteína de membrana (ZHAO, 2021).

Figura 1: Fluxograma sobre mecanismo carcinogênico do CagA



Fonte: Elaborado pelos autores

Outro fator virulento apresentado por *Helicobacter pylori* é a citotoxina Avacuolizante (VacA). Dentro da célula gástrica, VacA pode acarretar na inativação da GSK3 β (glicogênio sintase quinase 3 β) – uma proteína que, juntamente com a APC, estimula a degradação da β -catenina via sistema ubiquitina-proteossomo. Além disso, VacA também induz ativação da via Akt-mTOR por meio da fosforilação do intermediário PI3K. Portanto, sob presença desta toxina ocorre predominância de um estado mitótico e anabólico por meio da hiperestimulação da via β -catenina e mTOR (ALIPOUR, 2021).

Em estudos com pacientes portadores de câncer gástrico foi demonstrado o silenciamento por metilação do gene MAP1LC3A por *Helicobacter pylori*. Este gene é essencial para o processo de autofagia da célula neoplásica, portanto seu desligamento contribui para os eventos de sobrevivência tumoral (MUHAMMAD, 2017). Evidências recentes também sugerem uma importância chave na desregulação de microRNAs na manutenção do processo inflamatório crônico, bem como na tumorigênese. Um dos microRNAs mais fortemente regulados negativamente no adenocarcinoma relacionado com *H. pylori* é o miR-375. Este, tem como alvo a ativação de caspases indutoras de apoptose. Também foi demonstrado um *upregulation* de miR-21, que tem como alvo a proteína PTEN – uma proteína supressora tumoral que age inibindo a via PI3k/Akt (PRINZ, 2020).

Uma vez que a relação linear entre a infecção por *Helicobacter pylori* e o desenvolvimento de neoplasias malignas gástricas é estabelecida, a importância da terapia de erradicação da bactéria na prevenção de malignidades torna-se evidente, inclusive em indivíduos assintomáticos. Sugano (2019), em uma metanálise abrangendo 32 estudos, concluiu que a eliminação do microrganismo resulta em uma redução de 54% no risco de câncer gástrico em comparação com o grupo não tratado [OR 0,46; IC 95% 0,39-0,55].

7 O CÂNCER DE ESTÔMAGO

Aproximadamente 90% de todos os cânceres gástricos são atribuídos à infecção por *H. pylori*, principalmente nos tipos histológicos: adenocarcinoma – o mais encontrado na clínica, responsável por 90-95% dos casos – e linfoma MALT (mucosa associada ao tecido linfóide). (KIM, 2021)

A associação da bactéria com o linfoma é reforçada pela presença de folículos linfóides em biópsias de portadores de gastrite associada à *Helicobacter pylori*, visto que em

amostras de mucosas saudáveis o tecido linfóide é totalmente ausente ou pouco organizado. Essa correlação também é sustentada pelo fato de que 75% dos portadores de linfoma sofrem regressão tumoral apenas com antibioticoterapia, caso apresentem a infecção. Nos casos em que o paciente é *H. pylori* negativo, um dos tratamentos de primeira linha é a radioterapia e a patogênese envolvida ainda é objeto de estudo (KIM, 2021; FARINHA, 2005).

Segundo a classificação histopatológica de Lauren, o adenocarcinoma gástrico é subdividido em dois principais tipos: intestinal e difuso, que variam em termos de epidemiologia, patologia e prognóstico. O tipo intestinal é mais comum em homens adultos e idosos, é bem diferenciado, com uma estrutura glandular bem definida. Na endoscopia digestiva alta (EDA), aparecem como lesões expansivas de morfologia polipóide ou ulcerada, principalmente na região do antro. Metástases ocorrem preferencialmente por via hematogênica (MA, 2016).

Em contrapartida, os tumores difusos são indiferenciados, sem formações glandulares e caracterizados pela presença de células em anel de sinete. Eles afetam principalmente o estômago proximal, têm comportamento infiltrativo e prognóstico mais grave (SCHIRREN, 2021; MA, 2016). Esse tipo é mais comum em adultos jovens, especialmente mulheres e está fortemente associado à predisposição genética e mutações familiares (MA, 2016). As metástases ocorrem por contiguidade no peritônio e via linfática à distância. Embora o *Helicobacter pylori* esteja mais ligado ao tipo intestinal, também está relacionado com o tipo difuso (DING, 2019).

A infecção por *H. pylori* pode levar a complicações ao longo de meses ou anos. Quando evolui para adenocarcinoma gástrico, o tumor geralmente cresce rapidamente e a taxa de sobrevivência em 5 anos diminui significativamente. Muitos indivíduos são assintomáticos e só têm o câncer diagnosticado em estágios avançados, muitas vezes ao acaso na EDA. Os sintomas mais comuns do câncer de estômago incluem: perda ponderal inexplicável, inapetência, disfagia, dispepsia, dor epigástrica, plenitude pós-prandial, hematêmese, melena, massa palpável em abdome superior, náuseas, vômitos e fadiga (COELHO, 2014).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) o câncer de estômago no mundo, em 1990, foi o 2º mais prevalente e o 2º mais letal. com 798,300 casos e 628.000 mortes, respectivamente (SEKIGUCHI, 2022). Em 2020, foi o 5º mais prevalente com 1 milhão e 90 mil casos e o 4º mais mortal com 769 mil óbitos registrados, apenas atrás de pulmão, colorretal e fígado

(WHO, 2022). Sendo assim, observou-se que ao longo do tempo houve uma redução de sua incidência, embora o número absoluto de casos e mortes tenham sofrido um aumento considerável devido ao envelhecimento da população.

No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), são estimados 21.480 casos por ano durante o triênio 2023-2025, sendo 13.340 casos em homens e 8.140 casos em mulheres. As taxas de incidência mais elevadas são observadas na Região Sul, em ambos os sexos. Em termos de mortalidade no Brasil, em 2020, ocorreram 13.850 óbitos por câncer de estômago, correspondendo a 6,54 mortes a cada 100 mil brasileiros. Entre os homens, foram 8.772 óbitos, equivalente a 8,47 mortes a cada 100 mil homens. Já entre as mulheres, aconteceram 5.078 óbitos, o equivalente a 4,69 mortes a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2022).

8 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO DA H. PYLORI E DO CÂNCER GÁSTRICO

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* pode ser estabelecido através da endoscopia digestiva alta ou por meio de métodos não-invasivos. A EDA com emissão de luz branca padrão (WLE) pode revelar algumas alterações que sugerem a infecção bacteriana, como: nodularidade antral, edema da mucosa, eritema, erosões, dobras espessadas, aparência de mosaico com ou sem hiperemia e vasos submucosos visíveis. A concordância interobservador conflituosa e a limitada especificidade das lesões, no entanto, podem ser um viés na tradução desses achados em um diagnóstico de gastrite específica, com ou sem infecção por *H. pylori* (DORE, 2021).

Por conta disso, a análise histopatológica de biópsias da mucosa gástrica continua sendo o padrão-ouro na detecção do *H. pylori*, com uma sensibilidade de 95% e especificidade de 98%, além de permitir, com grande acurácia a visualização da histologia gástrica na presença de lesões suspeitas e a diferenciação entre os tipos de gastrite. Outro excelente método é o teste da urease – um exame fácil de se realizar, barato e altamente específico. Trata-se da mudança de coloração do meio, retratado pelo aumento do pH, induzido pela enzima urease da bactéria presente no material coletado. Quanto aos métodos não-invasivos destaca-se: o teste respiratório da ureia, RT-PCR, teste de antígeno nas fezes e sorologia por ELISA (DORE, 2021).

O câncer de estômago pode aparecer na endoscopia de diferentes formas, segundo a

classificação macroscópica de Borrmann, como: lesão polipóide (tipo I), fungível (tipo II), ulcerada (tipo III) ou plana/difusamente infiltrativa (tipo IV). Em estudo de 2021, 32% dos pacientes com câncer de estômago apresentavam aspecto ulcerado (DIÁZ DEL ARCO, 2021). Portanto, todas as úlceras gástricas, especialmente as de difícil cicatrização, devem ser submetidas a biópsia com pelo menos 7 amostras de bordas irregulares, de acordo com a Sociedade Americana de Endoscopia Gastrointestinal (ASGE) (EVANS, 2015). Já úlceras duodenais são geralmente benignas e podem ser tratadas clinicamente sem necessidade de análise histopatológica (KASPER, 2022).

9 O RASTREIO ENDOSCÓPICO

Apesar do câncer de estômago ser um dos mais comuns e mais letais do mundo, o valor de seu rastreamento em indivíduos assintomáticos é controverso, mesmo em áreas com uma incidência relativamente alta. A modalidade de rastreio ideal é a utilização da endoscopia digestiva alta, pois comporta uma sensibilidade maior que outros métodos, como: radiografia contrastada, pepsinogênio sérico e fator trevo sérico 3. O rastreio universal é aplicado em regiões com alta incidência da doença, como Japão e Coreia. Nestes países é recomendado EDA a partir dos 50 anos a cada 2 à 3 anos e entre os 40 e 75 anos de forma bienal, respectivamente (CHAN, 2024).

Estudos de caso-controle realizados em cidades japonesas e sul-coreanas demonstraram bons índices de redução na mortalidade em populações que realizaram rastreio endoscópico (JANUSZEWICZ, 2023). Além disso, as taxas de diagnóstico para câncer gástrico precoce aumentaram de 15 para 57% após a adoção de programas de triagem no Japão. O câncer gástrico precoce tem um prognóstico consideravelmente melhor que o invasivo, atingindo uma taxa de sobrevivência em 5 anos de aproximadamente 90% (MORGAN, 2024).

Todavia, embora os estudos observacionais apontem que o rastreamento em regiões de alta incidência tenham facilitado a detecção precoce da doença e contribuído para a redução da mortalidade, ainda não existem evidências robustas de grandes ensaios clínicos randomizados que comprovem uma diminuição significativa na mortalidade das populações rastreadas. Portanto, o rastreamento endoscópico maciço pode não ser tão custo-efetivo em países com baixa prevalência da doença e/ou que não contenham recursos financeiros

adequados para tal. Nestas situações, a triagem com EDA deve ser idealmente reservada para grupos de alto risco, como: portadores de adenoma gástrico, polipose adenomatosa familiar, displasia e metaplasia da mucosa gástrica, anemia perniciosa, síndrome de Lynch, síndrome de Peutz-Jeghers e síndrome de polipose juvenil (CHAN, 2024; ASCHERMAN, 2021).

10 A SITUAÇÃO NO BRASIL

No Brasil, não existem recomendações oficiais do INCA, Ministério da Saúde, Sociedade Brasileira de Endoscopia Digestiva (SOBED) ou Federação Brasileira de Gastroenterologia (FBG) para o rastreamento sistemático ou populacional acerca da infecção por *H. pylori* e do câncer gástrico. O acesso ao rastreamento no Brasil varia de acordo com o sistema de saúde. Para pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), a realização de endoscopias com biópsia para detecção de *H. pylori* é mais frequente em casos de sintomas graves ou após falha no tratamento empírico (COELHO, 2018).

No intuito de buscar critérios de elegibilidade para o diagnóstico de câncer gástrico, é preconizada a indicação de EDA sob refratariedade de sintomas gastrointestinais na vigência do tratamento clínico e/ou presença de sinais de alerta, dentre os quais ressalta-se: perda de peso inexplicável, massa palpável em abdome superior, disfagia, náuseas e vômitos persistentes, sinais de hemorragia digestiva, anemia, história familiar de câncer gástrico e dispepsia/epigastria/pirose crônica e/ou tratamento atual ou prévio de úlceras (BRASIL, 2022; BRASIL, 2010).

11 RESULTADOS E DISCUSSÕES

A revisão bibliográfica elucidou o papel da infecção por *Helicobacter Pylori* como fator de risco para o câncer gástrico, além de detalhar os métodos de diagnóstico e rastreamento mais utilizados. Por se tratar de uma infecção comumente encontrada na população global, a terapia de erradicação da bactéria não deve ser negligenciada, mesmo em assintomáticos, sendo considerada de grande valia na evitação da cronificação do quadro e evolução para uma possível neoplasia. Tais desfechos também são prevenidos com a utilização de técnicas eficazes de diagnóstico, como a EDA com biópsia, que visam detectar, de maneira sensível e específica, a infecção bacteriana e lesões pré-malignas. Apesar do

câncer de estômago apresentar alta prevalência e mortalidade mundial, ocupando a 5ª e 4ª posição, respectivamente, observa-se que o rastreamento populacional por meio da EDA tem maior significado e importância nos focos de alta ocorrência da doença, como os países do leste asiático. Embora a triagem seja fundamental para diagnosticar o câncer em estágios iniciais, seus efeitos sobre redução da mortalidade, viabilidade no Sistema Único de Saúde (SUS) e custo-benefício ainda são tópicos em aberto no Brasil. Ainda assim, a realização de rastreios em populações vulneráveis, com maior suscetibilidade a infecções não tratadas, seria de grande utilidade, pois poderia impedir a evolução para quadros mais graves, que não respondem aos tratamentos tradicionais.

12 CONCLUSÃO

A etiologia da neoplasia maligna de estômago é multifatorial e complexa, envolvendo exposições ambientais e características genéticas intrínsecas do hospedeiro. A infecção por *Helicobacter pylori* é considerada o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico, em razão da inflamação crônica da mucosa e da ativação da proliferação celular, mediada principalmente pelas proteínas bacterianas CagA e VacA. Deste modo, a elaboração de terapias-alvo que inativem essas toxinas pode representar um avanço significativo na terapêutica dessa malignidade. Além disso, conclui-se que o rastreamento endoscópico universal para o câncer gástrico segue sendo um tema controverso na comunidade médica, em virtude da falta de ensaios clínicos randomizados que comprovem sua eficácia na redução da mortalidade. Em áreas de alta prevalência, no entanto, o rastreio pode ser uma ferramenta útil para a detecção precoce do câncer, aumentando assim, as taxas de sobrevida após 5 anos de diagnóstico. No Brasil, tampouco há estudos robustos que sustentam a utilização da endoscopia digestiva alta como forma de rastreio em indivíduos assintomáticos. Por conseguinte, a indicação da EDA, segundo as recomendações do ministério da saúde e SOBED, deve ser individualizada com base na história clínica e sintomas apresentados pelo paciente.

REFERÊNCIAS

ALIPOUR, M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. **J Gastrointest Cancer**, v. 52, p. 23-30, 2021.

ASCHERMAN, B. International cost-effectiveness analysis evaluating endoscopic screening for gastric cancer for populations with low and high risk. **Gastric Cancer**, 2021

AZIZ, Z. Helicobacter pylori in gastric biopsy: a histochemical and immunohistochemical assessment. **Annals of the College of Medicine, Mosul**, v. 41, p. 139-147, 2020.

BABIN, A. Interrelation: gastric microbiota - acid-dependent diseases, and more... **Med Pharm Rep**, 2021.

BACKERT, S. Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. **Helicobacter**., v. 16, p. 19-25, 2011.

BESAGIO, B. Câncer gástrico: Revisão de literatura / Gastric Cancer: A Literature Review. **Brazilian Journal of Health Review**. v. 4, n. 4, p. 16439–16450, 2021

BIMCZOK, D. Infecção por Helicobacter pylori no estômago: interações de células hospedeiras, respostas imunes e respostas de células T. **Current Topics in Microbiology and Immunology**, 358, 199-223, 2013

BRASIL. Câncer de estômago (2022). **INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER** (Brasil). 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/estomago>

BRASIL. Estimativa | 2023 Incidência de Câncer no Brasil (2022). **INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER** (Brasil). Rio de Janeiro, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>

BRASIL. Rastreamento (2010). **Ministério da Saúde**. Brasília, DF, 2010. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/caderno_atencao_primaria_29_rastreamento.pdf

CHAN, A. Gastric cancer screening. **UpToDate**, ELMORE J (Ed), 2024

COELHO, J. C. U., Aparelho Digestivo: Clínica e Cirurgia, In: **Aparelho digestivo: clínica e cirurgia**. 4ª Edição, Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2014

COELHO, L et al. IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por Helicobacter pylori. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 55, p. 97-121, 2018.

CORREA, P. A human model of gastric carcinogenesis. **Cancer research** v. 48, n. 13, p. 355-460, 1988

COSTA, R. Helicobacter pylori e seus aspectos clínicos-epidemiológicos: uma revisão de literatura/ Helicobacter pylori and clinical epidemiological aspects: a literature review. **Brazilian Journal of Development**, 7(2), 14420–14438, fev 2021

DÍAZ DEL ARCO, C. et al., Are Borrmann's Types of Advanced Gastric Cancer Distinct Clinicopathological and Molecular Entities? A Western Study.. **Cancers** , v. 13, n. 12, p. 3081, 2021.

- DING, S. Z. Focusing on whole family based-*Helicobacter pylori* infection management and clinical research to prevent gastric mucosal diseases and gastric cancer. **Zhonghua yi xue za zhi**, v. 99, n. 19, p. 1446-1448, 2019.
- DORE, M. What is new in *Helicobacter pylori* diagnosis: an overview. **J Clin Med**, v. 10, n. 10, p. 209, 2021.
- DUAN, M. Transmission routes and patterns of helicobacter pylori. **Helicobacter**, v. 28, n. 1, 2023.
- EVANS, J. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. **Gastrointestinal Endoscopy**, v 82, n. 1, p. 1-8, 2015.
- FARINHA, P. *Helicobacter pylori* and MALT Lymphoma. **Gastroenterology**, v. 128, n. 6, p. 1579 –1605, 2005.
- FERRARI, F. **Papel da biópsia da incisura angular no estadiamento da gastrite e na avaliação de risco do câncer gástrico**. Tese (Doutorado Oncologia) – Fundação Antônio Prudente, Universidade Vale do Itajaí. São Paulo, p. 65. 2022.
- GRETEN, F. Inflammation and Cancer: Triggers, Mechanisms and Consequences. **Immunity**, v. 51, n. 1, p. 27-41, 2019.
- GUYTON, A.C. e HALL, J. **Tratado de Fisiologia Médica**, 13ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2017.
- HUANG, R. Diagnosis and Management of Gastric Intestinal Metaplasia: Current Status and Future Directions. **Gut and liver**, v. 13, n. 6, 2019.
- JANUSZEWICZ, W. How to Improve the Efficacy of Gastric Cancer Screening? **Curr Treat Options Gastro**, v. 21, p. 241–255, 2023.
- JAROENLAPNOPPARAT, A. Inflammation and Gastric Cancer. **Diseases (Basel, Switzerland)** v. 10, n. 3, p. 35, 2022.
- JONAITIS, P. Molecular Alterations in Gastric Intestinal Metaplasia. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 11, p. 5758, 2021.
- KAMINSKI, E. Carcinogênese gástrica. **Revista HCPA.**, v. 21, n. 1, p. 86-97, 2001.
- KASPER, D et al. **Harrison's principles of internal medicine**. 21st ed. New York: McGraw-Hill Education, 2022.
- KIM, J.; WANG, T. C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics** , v. 31, n. 3, p. 451-465, 2021.
- LARSEN, F. H.; FÜLÖP, V. Visão estrutural dos mecanismos de adesão e ação de toxinas por *Helicobacter pylori*. **Future Microbiology**, v. 9, n. 1, p. 89-98, 2014.

LIU, K. *Helicobacter pylori* associated gastric intestinal metaplasia: treatment and surveillance. **World Journal of Gastroenterology**, v. 22, n. 3, p. 1311-1320, jan. 2016.

MA, J. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer. **Oncology Letters**, v. 11, n. 5, p. 2959-2964, 2016.

MACHLOWSKA, J. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. **Int J Mol Sci**. v. 21, n. 11 p. 4012, jun. 2020.

MENDES, A. Conhecimento de cuidadores sobre prevenção do câncer gástrico. **Revista de Pesquisa (Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Online)**, v. 11, n. 5, p. 1194-1201, 2019.

MEYER, A. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. **The Journal of Physiology**, v. 596, n. 17, p. 3861-3867, 2018.

MIRANDA, A. Gender, age, endoscopic findings, urease and *Helicobacter pylori*: all uncorrelated within a sample of high gastric cancer prevalence population in Amazon. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 56, p. 254-269, 2019.

MORAIS, B. Perfil sociodemográfico e clínico de pacientes com câncer gástrico atendidos em um hospital de referência no interior de Minas Gerais. **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 30, n. Supl. 4, p. S11-S16, 2020.

MORGAN, D. Early gastric cancer: clinical features, diagnosis, and staging. In: TANABE, Kenneth (Ed.). **UpToDate**. 2024.

MUHAMMAD, J. Autophagy impairment by *Helicobacter pylori*-induced methylation silencing of MAP1LC3Av1 promotes gastric carcinogenesis. **International Journal of Cancer**, v. 140, n. 10, p. 2272-2283, 2017

PRINZ, C. Desregulação de microRNA (miR) durante inflamação gástrica induzida por *Helicobacter pylori* e desenvolvimento de câncer: importância crítica do miR-155. **Oncotarget**, v. 11, p. 894-904, 2020

SCHIRREN, R. Significância da classificação de Lauren em pacientes submetidos à quimioterapia neoadjuvante/perioperatória para cânceres gástricos ou de junção gastroesofágica localmente avançados - análise de uma grande coorte de centro único na Alemanha. **Cancers**, v. 13, n. 2, p. 290, 2021.

SEKIGUCHI, M. Epidemiological trends and future perspectives of gastric cancer in Eastern Asia. **Digestion**, v. 103, n. 1, p. 22-28, 2022.

SHAH, D. Environmental and genetic risk factors for gastric cancer. **Journal of Surgical Oncology**, v. 125, n. 7, p. 1096-1103, jun. 2022.

SILVA, T. Análise histológica da mucosa gástrica saudável e doente com gastrite crônica ou doença ulcerosa péptica. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 16, n. 3, p. 43-50, 2018.

SOARES, I. V. A. et al. Infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta em Teresina-PI. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 6, n. 3, p. 11492-11502, 2023.

SUGANO, K. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on the incidence of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. **Gastric Cancer**, v. 22, p. 435–445, 2019.

SUNG, J. K. Diagnosis and management of gastric dysplasia. **Korean Journal of Internal Medicine**, v. 31, n. 2, p. 201-209, 2016.

TOSCANO, Evelyn Pedroso et al. Epidemiological and Clinical-Pathological Aspects of *Helicobacter pylori* Infection in Brazilian Children and Adults. **Gastroenterology research and practice**, v. 2018, n. 1, p. 8454125, 2018

WADDINGHAM, W. Recent advances in the detection and management of early gastric cancer and its precursors. **Frontline gastroenterology**, v. 12, n. 4, p. 322-331, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**, 2022. Disponível em:
<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

ZAVROS, Y. The immune microenvironment in gastric adenocarcinoma. **Nature reviews. Gastroenterology & hepatology**, v. 19, n. 7, p. 451-467, 2022.

ZHANG, X. From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori*. **Oncology letters.**, v. 13, n. 2, p. 543-548, 2017

ZHAO, H. Overview on the role of E-cadherin in gastric cancer: dysregulation and clinical implications. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 8, p. 689139, 2021.