

## **Relação do *H. pylori* com o desenvolvimento do câncer gástrico: revisão sistemática**

## **Relationship of *H. pylori* to the development of gastric cancer: a systematic review**

DOI:10.34117/bjdv7n12-279

Recebimento dos originais: 12/11/2021

Aceitação para publicação: 08/12/2021

### **Ariane Roberta Bispo da Costa**

Graduada em Biomedicina

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770

E-mail: arianebis pocosta@gmail.com

### **Maria Eleonora Feracin da Silva Picoli**

Doutora em Biologia Funcional e Molecular

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770

E-mail: maria.picoli@docente.unip.br

### **Raquel Machado Cavalca Coutinho**

Doutora em Ciências

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770

E-mail: raquel@unip.br

### **Fernando Ananias**

Doutor em Biologia Celular e Estrutural

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770

E-mail: fernando.ananias@docente.unip.br

### **Jacqueline Fátima Martins de Almeida Moraes**

Doutora em Ciências

Universidade Paulista – UNIP - Campinas – SP, Brasil

Av. Comendador Enzo Ferrari, 280 - Swift, Campinas - SP, 13045-770

E-mail: jacqueline.moraes@docente.unip.br

## **RESUMO**

O presente trabalho teve por objetivo analisar a relação entre a infecção prévia por *H. pylori* com o desenvolvimento do câncer gástrico por meio de uma revisão sistemática. Foi feita uma busca eletrônica de artigos científicos publicados nas bases de dados Scielo, Science Direct e Medline utilizando as seguintes combinações de palavras-chave “gastric cancer associated with *H. pylori*”, “development of cancer by *H. pylori*”, “*H. pylori*”, “*Helicobacter pylori*”, “*Helicobacter* infections”, “stomach cancer” “gastric cancer”,

“gastric”, “gastric adenocarcinoma”, “peptic ulcer” e “gastric neoplasm” e posteriormente foi aplicado os critérios de inclusão e exclusão sendo selecionados quinze artigos publicados entre o período de 2000 e 2021. Dos 15 artigos selecionados, 11 (73,3%) estudos confirmam que a bactéria está associada diretamente ao desenvolvimento do câncer gástrico, sendo que do restante 2 (13,3%) estudos associam a bactéria com a gastrite atrófica, metaplasia e a displasia, porém, indicam que a atuação dela ocorre de maneira indireta quando relacionada ao câncer gástrico e 2 (13,3%) estudos não estabelecem a relação da bactéria com o desenvolvimento do câncer. Conclui-se que *H. pylori* está relacionado ao desenvolvimento do câncer gástrico em 86,7% dos estudos, enquanto os 13,3% que não estabelecem a relação.

**Palavras-chave:** *H. pylori*, *Helicobacter pylori*, Neoplasias Gástricas, Sistema Digestório.

## ABSTRACT

The present work aimed to analyze the relationship between previous *H. pylori* infection and the development of gastric cancer through a systematic review. An electronic search for scientific articles was conducted in the Scielo, Science Direct and Medline databases using the following combinations of keywords "gastric cancer associated with *H. pylori*", "development of cancer by *H. pylori*", "*H. pylori*", "*Helicobacter pylori*", "*Helicobacter* infections", "stomach cancer" "gastric cancer", "gastric", "gastric adenocarcinoma", "peptic ulcer" and "gastric neoplasm" and then the inclusion and exclusion criteria were applied being selected fifteen articles published between the period 2000 and 2021. Of the 15 articles selected, 11 (73.3%) studies confirm that the bacterium is directly associated with the development of gastric cancer, and of the remaining 2 (13.3%) studies associate the bacterium with atrophic gastritis, metaplasia and dysplasia however, indicate that its action occurs in an indirect way when related to gastric cancer and 2 (13.3%) studies do not establish the relationship of the bacterium with the development of cancer. It is concluded that *H. pylori* is related to the development of gastric cancer in 86.7% of the studies, while the 13.3% that do not establish the relationship.

**Keywords:** *H. pylori*, *Helicobacter pylori*, Stomach Neoplasms, Digestive System.

## 1 INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-negativa que pode se apresentar na forma espiralada ou curva e possui flagelos que conferem uma alta capacidade de motilidade, com isso ela torna-se capaz de se deslocar entre o suco e o muco gástrico (PINTO et al., 2019; CUERVO, GAVIRIA, 2017). Dentre suas diversas características é importante ressaltar a sua capacidade de expressar altos níveis da enzima urease que possibilita a hidrólise da ureia presente no suco gástrico, em amônia iônica e bicarbonato, fazendo o meio ácido do estômago se tornar básico e assim garantindo sua sobrevivência (CUERVO, GAVIRIA, 2017; GUIMARÃES et al., 2008).

Quanto a transmissão deste patógeno, relaciona-se a possibilidade de mais de uma rota de contaminação, sendo que a principal é a chamada via iatrogênica onde a infecção ocorre através dos procedimentos realizados por um profissional da saúde, geralmente é através de tubos de endoscopia que foram utilizados em pacientes portadores da bactéria e, posteriormente, são utilizados em outros pacientes sem ter sido devidamente esterilizado (GUIMARÃES et al., 2008; KODAIRA et al., 2002).

A presença da bactéria na microbiota oral facilita a transmissão oral-oral, neste caso a infecção ocorre por intermédio do portador cuja saliva pode se tornar contaminada pelos processos de regurgitação ou vômito, facilitando a reinfecção do paciente além de possibilitar o contato com a cavidade oral de outro indivíduo (CUERVO, GAVIRIA, 2017; GUIMARÃES et al., 2008).

Existe ainda a via oral-fecal, onde a infecção ocorre através da ingestão direta de água ou alimentos contaminados e, finalmente, a intrafamiliar onde indivíduos que convivem com um portador ficam mais suscetíveis a ter contato com a *H. pylori* (CUERVO, GAVIRIA, 2017; CARTÁGENES, et al., 2009).

Este patógeno é considerado resistente, podendo permanecer ativo no ambiente por um longo período, com isso é possível estipular que cerca de 60% da população mundial é portadora de *H. pylori* sendo que as principais condições de risco é a exposição ocupacional, fumantes e etilistas, além de ser comum nos países em desenvolvimento (GUIMARÃES et al., 2008; KODAIRA et al., 2002; OLIVEROS et al., 2019).

No início da década de 80 surgiram os primeiros estudos relacionando a presença de bactéria na mucosa gástrica com o desenvolvimento de gastrite e câncer. MARSHALL, WARREN (1984) avaliaram biópsias de mucosa antral de 100 pacientes, encontrando em 58 deles bacilos em espiral ou curvo, Gram-negativos, flagelados e microaerófilos e, naquele momento, consideraram ser uma nova espécie relacionada ao gênero *Campylobacter*. Nesses achados, observaram que esta bactéria estava presente em quase todos os pacientes com gastrite crônica ativa, úlcera duodenal ou úlcera gástrica. A partir disso foram elaborados diversos estudos que concluíram que essa bactéria estava relacionada ao desenvolvimento de diversas patologias gástricas como úlcera péptica gástrica, metaplasia intestinal, gastrite atrófica crônica e o mais importante o carcinoma gástrico (GUIMARÃES, et al., 2008; KODAIRA et al., 2002; GOMES A, et al., 2016). Apesar da relação com o câncer gástrico, a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou a *H. pylori* como carcinógeno classe I, ou seja, capaz de potencializar o risco de desenvolvimento de câncer no estômago (KODAIRA et al., 2002).

O câncer gástrico se desenvolve através do acúmulo de lesões sobre o epitélio gástrico formando a massa neoplásica, ou seja, a evolução do tumor começa de modo lento e silencioso e se o diagnóstico não for realizado de maneira precoce ocorre a progressão de forma rápida, podendo atingir camadas mais profundas do estômago; além da ocorrência de metástase nos linfonodos regionais e também por contiguidade, sinalizando que o tumor atingiu os órgãos vizinhos (OLIVEROS et al., 2019; INCA, 2018).

ZHANG et al. (2021), demonstraram que *Helicobacter pylori* pode inibir a expressão do miRNA-375 no estômago. O miR-375 regulado, ativa a via JAK2-STAT3 promovendo a secreção de IL-6, IL-10 e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular) levando à diferenciação imatura das células dendríticas e à indução de câncer gástrico.

Vale ressaltar que o câncer gástrico é classificado histologicamente em três tipos: o linfoma que é diagnosticado em cerca de 3% dos casos, o sarcoma que é uma forma extremamente rara e o mais comum que atinge cerca de 95% da população que são portadores do câncer de gástrico e o adenocarcinoma (INCA, 2018; RAMOS et al., 2019). Em trabalho recente, JÚNIOR et al. (2019) avaliaram 32 pacientes em um período de 2 meses, em um estudo de corte transversal e detectaram a presença da *H. pylori* em 53,12% da amostra sendo o tipo histológico adenocarcinoma gástrico o de maior prevalência, apresentando-se em 96,87 % dos informantes e em apenas 1 (um) paciente o linfoma foi relatado, representando 3,12%.

Os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico incluem os endógenos como sexo masculino, idade avançada, predisposição genética, polimorfismos dos genes das citocinas pró-inflamatórias, e também os fatores exógenos do indivíduo como hábitos alimentares com dietas ricas em sódio, deficiência de vitaminas e deficiência de antioxidante; hábitos de vida como consumo excessivo de álcool e tabaco; fatores biológicos como a infecção por *H. pylori*. No entanto a relação entre a infecção por *H. pylori* e a susceptibilidade ao desenvolvimento do câncer gástrico ainda não está totalmente esclarecida na literatura (OLIVEROS et al., 2019; INCA, 2018; RAMOS et al., 2019; SILVA 2017; NEVES VHD et al., 2021). Como exemplo, JÚNIOR et al. (2019) chegaram à conclusão que a infecção pela *H. pylori*, o tabagismo e o etilismo não seriam fatores de riscos importantes, ao contrário do consumo de sal em alimentos processados como carne seca, peixe salgado etc.

Sendo assim, este trabalho tem como objetivo analisar a relação entre a infecção prévia por *H. pylori* com o desenvolvimento do câncer gástrico por meio de uma revisão sistemática.

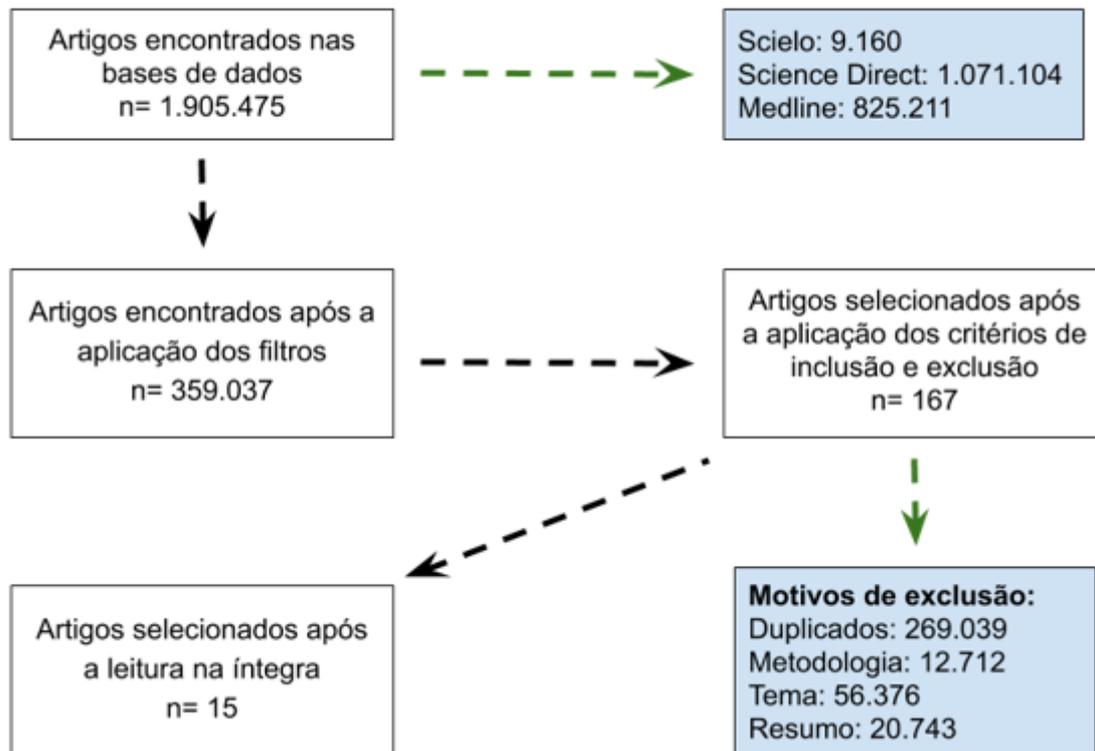
## 2 METODOLOGIA

Tratou-se de uma pesquisa descritiva do tipo revisão integrativa da literatura, com a busca de artigos publicados em revistas científicas eletrônicas da área da saúde. Foram selecionados para este estudo artigos publicados pelas bases de dados Scielo, Science Direct e Medline publicados no período entre 2000 e 2021, utilizando as palavras-chave: “gastric cancer associated with *H. pylori*”, “development of cancer by *H. pylori*”, “*H. pylori*”, “*Helicobacter pylori*”, “*Helicobacter infections*”, “stomach cancer”, “gastric cancer”, “gastric”, “gastric adenocarcinoma”, “peptic ulcer” e “gastric neoplasm” combinados ao operador booleano AND e OR.

Foram incluídos apenas estudos *in vivo* com seres humanos, que analisaram pacientes diagnosticados com neoplasia gástrica com e sem a presença da bactéria. Incluíram-se também artigos completos, estudos observacionais de caso-controle, ensaio clínico controlado e coorte, publicados nos idiomas inglês, português e espanhol. Não foram incluídos teses, dissertações e relatos de caso. Foram excluídos artigos em duplicidade, artigos que não informam a quantidade pacientes por *H. pylori* e artigos que não apresentam a quantidade de indivíduos ou registros estudados.

Para seleção dos artigos, após a busca inicial pelas palavras-chaves nos bancos de dados, foi obtido 1.905.475 referências no total. Em seguida, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão descritos, chegou-se a 167 artigos. Dentre eles foi realizada a leitura dos trabalhos na íntegra restando assim, 15 artigos que foram avaliados, e sintetizados e incluídos neste trabalho (Figura 1).

**Figura 1-** Fluxograma do processo de busca de artigos.



Fonte: O autor, 2021.

### 3 RESULTADOS

Dos 15 artigos selecionados para este estudo, um total de 20.435 pacientes foram avaliados (Tabela 1) sendo 10.421 (51%) positivos para *H. pylori*. Foi observado que a variação percentual da incidência de casos positivos foi de 30,8% a 91,3%, e que doze artigos indicam que dentre a amostra 10.700 eram homens e 9.222 eram mulheres.

**Tabela 1** - Número total de amostras, número de amostras por sexo e quantidade de amostras positivas para *H. pylori*.

<b>Autores</b>	<b>Número de participantes</b>	<b>Homens</b>	<b>Mulheres</b>	<b>Positivos para <i>H. pylori</i></b>
UEMURA N, et al. (2001)	1526	869	657	1246 (81,6%)
ARAÚJO IF, et al. (2006)	56	38	18	34 (60,7%)
CHACALTANA A, et al. (2009)	2616	1922	694	1573 (60,1%)
GONZÁLEZ CA, et al. (2010)	478	367	111	321 (67,2%)
BRESCIANI C, et al. (2011)	91	40	51	46 (50,5%)
MEINE GC, et al. (2011)	87	NR	NR	60 (69%)
BEDOYA AU, et al. (2012)	212	NR	NR	81 (38,2%)
HABEICA EDE, et al. (2012)	214	NR	NR	99 (46,3%)
PANDEY A, et al. (2014)	156	101	55	99 (63,5%)
VINAGRE IDF, et al. (2015)	554	322	232	506 (91,3%)
CHEN X, et al. (2016)	9506	5215	4291	4739 (49,8%)
MONTOYA M, et al. (2016)	130	82	48	40 (30,8%)
DURAND LBP, (2017)	92	57	35	43 (46,7%)
BORGES SS, et al. (2019)	113	24	89	75 (66,4%)
RODRIGUES MF, et al. (2019)	4604	1663	2941	1459 (31,7%)
<b>TOTAL</b>	<b>20.435</b>	<b>10.700</b>	<b>9.222</b>	<b>10.421</b>

NR: Não relatado.

De acordo com a Tabela 2 é possível observar que quatro artigos informam se os pacientes eram fumantes tendo um total de 5.178 pacientes, três artigos informam se os pacientes consumiam álcool tendo um total de 6.434 indivíduos e quatro artigos informam se os pacientes tinham histórico familiar de câncer gástrico tendo um total de 421.

**Tabela 2** - Número de pacientes que eram fumantes, alcoólatras e tinham histórico familiar de câncer gástrico.

<b>Autores</b>	<b>Fumantes</b>	<b>Consumem bebidas alcoólicas</b>	<b>Histórico familiar de câncer</b>
CHACALTANA A, et al. (2009)	351	628	226
GONZÁLEZ CA, et al. (2010)	185	NR	70
HABEICA EDE, et al. (2012)	NR	NR	98
PANDEY A, et al. (2014)	22	15	NR
CHEN X, et al. (2016)	4620	5791	NR
MONTOYA M, et al. (2016)	NR	NR	27

NR: Não relatado.

Em relação a metodologia usada pelos autores, não houve muita variação, sendo que geralmente a biópsia foi utilizada como amostra e foram realizadas as técnicas de coloração por hematoxilina-eosina e Giemsa, teste de urease e avaliação molecular pela técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Também foi observado que a maioria dos artigos tinham como desenho de pesquisa o método prospectivo.

Ao analisar os resultados (Tabela 3) obtidos em cada estudo, é possível observar o percentual de pacientes *H. pylori* positivo e quando deles apresentam alterações como atrofia gástrica, úlcera gástrica, displasia, metaplasia intestinal, gastrite e pólipos gástrico, quantos desenvolveram o câncer gástrico além disso três estudos abordam a presença do gene *cagA*.

Quanto ao objetivo, nove estudos estavam relacionados diretamente ao tema, três estudos tinham como foco principal o *H. pylori* e três estudos tinham como foco principal o câncer gástrico. Por fim na conclusão é possível determinar que 11 (73,3%) estudos confirmam que a bactéria está associada diretamente ao desenvolvimento do câncer gástrico, 2 (13,3%) estudos associam a bactéria com a gastrite atrófica, metaplasia e a displasia, mas indica que a atuação dela ocorre de maneira indireta quando relacionada ao câncer gástrico e 2 (13,3%) estudos não estabelecem a relação da bactéria com o desenvolvimento do câncer. (Tabela 3)

**Tabela 3 - Objetivo, resultados e conclusão de cada estudo.**

<b>Autores</b>	<b>Objetivo</b>	<b>Resultados</b>	<b>Conclusão</b>
UEMURA N, et al. (2001)	Estabelecer os aspectos da associação entre o câncer gástrico e o <i>H. pylori</i> .	1246 (81,6%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 36 (2,9%) desenvolveram o câncer gástrico, 1246 (100%) tem atrofia gástrica, 464 (37,2%) tem metaplasia intestinal, 297 (23,8%) tem úlcera gástrica, 275 (22%) tem úlcera duodenal e 229 (18,4%) tem pólipos gástrico.	O câncer gástrico se desenvolveu em pacientes portadores da infecção por <i>H. pylori</i> .
ARAÚJO IF, et al. (2006)	Estabelecer evidências substanciais de que a infecção por <i>H. pylori</i> desempenha um papel no desenvolvimento das doenças gástricas.	34 (60,7%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 34 (100%) tem atrofia gástrica e desenvolveram o câncer gástrico; 30 (53,5%) dos pacientes apresentavam <i>H. pylori</i> nos tecidos adjacentes ao tumor.	Os dados confirmam a alta prevalência de <i>H. pylori</i> nos tecidos tumorais de carcinomas gástricos avançados e na mucosa não tumoral adjacente ao estômago.
CHACALTANA A, et al. (2009)	Estudar a frequência e os recursos das lesões pré-neoplásicas e a sua relação com o <i>H. pylori</i> .	1573 (60,1%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 114 (7,2%) tiveram diagnóstico histológico de lesões gástricas pré-neoplásicas sendo que 26 (22,8%) tem gastrite atrófica, 36 (31,6%) tem metaplasia intestinal completa, 51 (44,7%) tem metaplasia intestinal incompleta e 1 (0,9%) é portador de displasia.	O <i>H. pylori</i> possui associação com a gastrite atrófica e displasia gástrica
GONZÁLEZ CA, et al. (2010)	Determinar os fatores que levam ao desenvolvimento do câncer gástrico em pacientes com lesões pré-neoplásicas gástricas.	321 (67,2%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 71 (22,1%) tem metaplasia intestinal completa e 45 (14%) tem metaplasia intestinal incompleta.	O <i>H. pylori</i> não é um preditor do câncer gástrico, já que a prevalência da infecção diminui com a medida que a lesão avança.
BRESCIANI C, et al. (2011)	Correlacionar a presença da infecção pelo <i>H. pylori</i> com o câncer gástrico.	46 (50,5%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 46 (100%) desenvolveu o câncer gástrico e 40 (87%) tem metaplasia intestinal.	A infecção por <i>H. pylori</i> não gera influência no processo de carcinogênese, sendo coincidência a relação da bactéria com o câncer gástrico.
MEINE GC, et al. (2011)	Investigar a associação entre o <i>H. pylori</i> cagA-positivo com o câncer gástrico.	60 (69%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 18 (30%) desenvolveram câncer gástrico e são cagA-positivo, 12 (20%) tem úlcera péptica, 11 (18,3%) tem gastrite erosiva e ou duodenite e 17 (28,3%) dos pacientes controles eram <i>H. pylori</i> positivo e cagA-positivo.	O <i>H. pylori</i> aumenta o risco de desenvolvimento de câncer gástrico podendo ser utilizado como marcador.

BEDOYA AU, et al. (2012)	Determinar a prevalência e a gravidade dos precursores do câncer gástrico.	81 (38,2%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 54 (66,7%) tem gastrite atrófica, 24 (29,6%) tem metaplasia intestinal e 3 (3,7%) tem displasia.	O <i>H. pylori</i> está associado à gastrite atrófica e metaplasia sendo relacionado indiretamente ao desenvolvimento avançado de lesões pré-malignas.
HABEICA EDE, et al. (2012)	Avaliar a relação entre as variáveis sociodemográficas, clínicas endoscópicas e histopatológicas com os diferentes tipos de neoplasias e infecções gástricas em pacientes com <i>H. pylori</i> positivo e negativo.	99 (46,3%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 91 (92%) tem adenocarcinoma e 8 (8%) tem linfoma.	O <i>H. pylori</i> está frequentemente relacionado aos casos positivos de adenocarcinoma e linfoma
PANDEY A, et al. (2014)	Investigar a baixa incidência de câncer gástrico relacionado ao <i>H. pylori</i> .	99 (63,5%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 28 (28,3%) são pacientes com pré-câncer sendo que 12 (42,9%) tem displasia, 16 (57,1%) tem metaplasia intestinal e 22 (78,6%) são cagA-positivo; 34 (34,3%) são pacientes com adenocarcinoma sendo que 17 (50%) são cagA-positivo e 37 (37,4%) são pacientes controle sendo que 21 (56,7%) são cagA-positivo.	O <i>H. pylori</i> tem alta incidência em pacientes pré câncer podendo estar associado ao câncer gástrico.
VINAGRE IDF, et al. (2015)	Investigar a presença de infecção por <i>H. pylori</i> e a frequência dos genótipos dessa bactéria em pacientes com doenças gastrointestinais.	506 (91,3%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 145 (28,6%) desenvolveram o câncer gástrico, 51 (10,1%) tem úlcera gástrica, 66 (13%) tem úlcera duodenal e 244 (48,2%) tem gastrite.	O <i>H. pylori</i> está frequentemente associado ao câncer gástrico e úlceras gástricas.
CHEN X, et al. (2016)	Avaliar a associação do <i>H. pylori</i> e a gastrite atrófica crônica (AG) com o câncer de cólon, pâncreas e gástrico em um estudo prospectivo de base populacional de coorte.	4739 (49,8%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 4737 (99,9%) desenvolveram o câncer gástrico e 2611 (55,1%) são cagA-positivo.	Houve uma grande associação entre o câncer gástrico e a infecção por <i>H. pylori</i> .
MONTOYA M, et al. (2016)	Descrever as características sociodemográficas, clínicas e histopatológicas dos pacientes portadores de câncer gástrico.	O estudo é composto por 130 pacientes sendo que 51 (39,2%) tem gastrite atrófica, 40 (30,8%) tem metaplasia intestinal, 7 (5,4%) tem pólipos glandulares, 5 (3,8%) tem displasia e 40 (30,8%) são <i>H. pylori</i> positivo.	O <i>H. pylori</i> é frequentemente associado ao câncer gástrico.

DURAND LBP, (2017)	Avaliar as características endoscópicas e patológicas do câncer gástricos.	O estudo é composto por 92 pacientes sendo que 11 (12%) tem metaplasia intestinal completa, 24 (26,1%) tem metaplasia intestinal incompleta e 43 (46,7%) são <i>H. pylori</i> positivo.	O <i>H. pylori</i> é frequentemente associado ao câncer gástrico.
BORGES SS, et al. (2019)	Investigar a prevalência da infecção por <i>H. pylori</i> em pacientes dispépticos e determinar a ligação entre fatores de risco clínico e o diagnóstico do adenocarcinoma gástrico.	75 (66,4%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 2 (2,7%) desenvolveram adenocarcinoma, 5 (6,7%) tem atrofia gástrica, 2 (2,7%) tem úlcera gástrica, 2 (2,7%) tem metaplasia intestinal, 56 (74,7%) tem gastrite e 13 (17,3%) tem duodenite.	O <i>H. pylori</i> possui uma alta prevalência, contribuindo para inflamações gástricas que a longo prazo gera o alto risco de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.
RODRIGUES MF, et al. (2019)	Avaliar a prevalência da infecção por <i>H. pylori</i> em pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta e associação com a metaplasia intestinal, atrofia e inflamação crônica.	1459 (31,7%) dos pacientes são <i>H. pylori</i> positivo, deles 258 (17,7%) tem metaplasia intestinal e 257 (17,6) tem atrofia glandular.	O <i>H. pylori</i> está frequentemente associado às lesões precursoras do câncer gástrico.

#### 4 DISCUSSÃO

Dentre os problemas de saúde pública, o câncer gástrico continua sendo de grande importância e a sua associação com os fatores de risco o coloca em destaque.

A *H. pylori* tem a capacidade de colonizar toda a região gastrointestinal por meio dos seus mecanismos que garantem sua sobrevivência, por consequência ele se tornou um dos principais fatores que levam ao desenvolvimento do câncer gástrico, que histologicamente se diferencia entre adenocarcinoma, linfoma e sarcoma.

Por meio da síntese das informações obtidas nos artigos selecionados é possível estabelecer que doze estudos separam os pacientes de acordo com o sexo, segundo o INCA (2018) o câncer gástrico é comum entre os homens, porém neste estudo foi observado que a maioria dos autores não identificaram uma diferença significativa entre os sexos, porém quatro estudos confirmam que os homens são os mais atingidos.

Para VINAGRE et al. (2015) os homens são os mais afetados por conta do seu estilo de vida, onde geralmente são os que mais consomem bebidas alcoólicas, são expostos frequentemente ao estresse e são tabagistas, já DURAND (2017) se baseia na sua população que era predominantemente masculina e por fim GONZÁLEZ et al. (2010) indicam que os hormônios sexuais femininos protegem as mulheres do câncer gástrico.

Em relação aos fatores que levam ao desenvolvimento do câncer gástrico, o INCA (2018) cita alguns motivos como o tabagismo, bebidas alcoólicas, histórico familiar e a infecção por *H. pylori*, em seis estudos também foi possível observar essas razões, sendo que para a maioria dos autores não foi possível estabelecer uma relação e o motivo talvez seja a falta de dados.

Porém GONZÁLEZ et al. (2010) associaram o câncer gástrico com o tabagismo, já que todos os pacientes que tinham este hábito de vida eram portadores de todos os tipos de lesões gástricas, e com o histórico familiar visto que os pacientes tinham cinco vezes mais chances de desenvolverem o câncer por questões de suscetibilidade genética ou por conta dos fatores ambientais comuns que atinge os membros da família.

Sobre a metodologia, segundo o INCA (2018), para diagnosticar o câncer gástrico é necessário realizar uma endoscopia digestiva alta com biópsia e se necessário é feito as análises imuno-histoquímicas para determinar a classificação histológica, para detectar a infecção por *H. pylori* é sugerido o teste rápido de urease e a análise histológica com coloração por giemsa, e para analisar as alterações gástricas que a bactéria pode provocar é utilizado a coloração por hematoxilina-eosina. Em relação aos estudos todos seguiram o recomendado principalmente a optar por biópsias como amostra.

Quanto o resultado apresentado por cada estudo, tem que ser levado em consideração as alterações que o *H. pylori* pode causar, tudo se inicia com a gastrite provocada pela ativação do sistema imunológico decorrente a instalação da bactéria, posteriormente se a inflamação não for tratada corretamente ela pode evoluir para lesões pré-cancerosas como úlcera péptica gástrica,

gastrite atrófica, displasia ou metaplasia intestinal, podendo se tornar câncer gástrico (GUIMARÃES et al., 2008).

Com base nos estudos é possível constatar que a maioria dos pacientes com *H. pylori* eram portadores de gastrite atrófica ou metaplasia intestinal confirmando a relação entre ambos no desenvolvimento do câncer gástrico.

Também é plausível observar que ARAÚJO IF, et al. (2006), CHEN X, et al. (2016), MEINE GC, et al. (2011), PANDEY A, et al. (2014) e VINAGRE IDF, et al. (2015) mencionaram o gene *cagA* que está presente nas cepas mais virulentas do *H. pylori*, esse gene é responsável por codificar a citotoxina que age como o antígeno de superfície imunodominante da bactéria, dessa forma as cepas são detectadas frequentemente nos casos de úlcera péptica e câncer gástrico (GUIMARÃES et al., 2008; CUERVO GAVIRIA 2017; LADEIRA MSP, et al., 2003; NARVÁEZ CM, et al., 2018).

Ao realizar a análise das amostragens dos estudos é possível determinar que há uma alta incidência dos pacientes que são *H. pylori cagA*-positivo e apresentam o câncer fortalecendo ainda mais o vínculo entre os dois, vale ressaltar que a bactéria pode possuir outros genes que potencializam a sua capacidade de colonizar e provocar danos no organismo, mas apenas a *cagA* teve relação com o câncer gástrico (CUERVO, GAVIRIA 2017; NARVÁEZ CM, et al., 2018).

. Dos artigos selecionados apenas nove compartilhavam do mesmo objetivo que este estudo o qual consiste em estabelecer a relação entre a infecção por *H. pylori* com o desenvolvimento do câncer gástrico. Dentre estes estudos seis chegaram à conclusão que existe uma relação entre os dois.

Segundo o estudo realizado por BRESCIANI et al. (2011) o *H. pylori* não possui uma relação essencial no desenvolvimento do câncer gástrico, sendo sugerido que os casos onde a bactéria é positiva e o paciente progride para o câncer não passa de uma coincidência, já que ela não exerce função no mecanismo de carcinogênese e o desenvolvimento do câncer não possui relação com o mecanismo da gastrite crônica, onde a bactéria tem uma atuação fundamental gerando a hipocloridria e o aumento irregular da secreção ácida.

Entretanto, mesmo que o autor tenha chegado a esta conclusão ele ainda menciona que não descarta completamente a atuação do *H. pylori* no desenvolvimento do câncer gástrico, pois 50% da população de estudo que apresentavam o câncer eram positivos para a bactéria.

Analogamente CHACALTANA et al. (2009) e BEDOYA et al. (2012) não estabelecem diretamente a *H. pylori* como causador do câncer gástrico, mas a relaciona com o desenvolvimento da atrofia gástrica que consiste em uma lesão desarmoniosa que é pré-neoplásica e gera um ambiente hostil para a bactéria que migra para outras porções gástricas, potencializando os danos e aumenta os riscos de desenvolvimento do câncer.

ARAÚJO et al. (2006), VINAGRE et al. (2015) e RODRIGUES et al. (2019) tinham como foco principal verificar a relação indireta da *H. pylori* com o câncer gástrico, mas chegaram

à conclusão que existe uma relação entre os dois já que a bactéria esteve frequentemente presente nas lesões pré-cancerígenas ou nos tecidos tumorais.

Por fim, GONZÁLEZ et al. (2010), MONTOYA et al. (2016) e DURAND (2017) focaram no câncer gástrico e relacionaram de maneira indireta a *H. pylori*, mas apenas dois deles confirmaram a relação. Para GONZÁLEZ, et al. (2010) a bactéria não pode ser considerada um preditor do câncer gástrico visto que doenças crônicas como gastrite e metaplasia intestinal criam um habitat em que o *H. pylori* não consegue sobreviver, portanto conforme as lesões avançam a infecção proporcionalmente diminui.

O câncer gástrico assim como outros tipos de neoplasias, pode ter envolvimento de genes codificadores de proteínas em seu desenvolvimento, porém, apesar de cerca de 90% do genoma humano transcrever e formar RNAs, apenas 2% codificam alguma proteína e, nos últimos tempos, tem-se feito a relação destes RNAs, denominados de micro RNAs (miR) com a patogênese do câncer. Esses miR são RNAs de fita simples não codificadores, que regulam negativamente a expressão do gene através da ligação aos seus alvos de mRNA correspondentes (SILVA et al., 2018). Nesse sentido. Atualmente, vem se buscando alguns marcadores moleculares que possam ajudar no entendimento da patogênese do câncer gástrico relacionado à *H. pylori*. Talvez marcadores como os micro RNAs (miR) que participam da regulação da expressão gênica como é o caso do miRNA-375 no estômago levando à diferenciação imatura das células dendríticas e à indução de câncer gástrico (ZHANG et al., 2021) possa a ajudar na compreensão.

Em razão dos fatos percebe-se que o tema tem uma grande importância atualmente, já que possui publicações relevantes que foram publicadas recentemente, mesmo que o *H. pylori* seja comum apenas em países em desenvolvimento e em muitos locais já ocorreu sua erradicação, ainda continua sendo o principal causador do câncer gástrico que é o quinto tumor mais frequente em meio a população.

## 5 CONCLUSÃO

É possível observar que 86,7% dos estudos confirmam este fato, mesmo existindo outros fatores que possam levar ao desenvolvimento deste tipo de câncer a bactéria ainda é a mais prevalente. Os 13,3% que não estabelecem a relação podem sofrer variações por conta da população de estudo, onde a amostra pode ser pequena. Sendo assim, com base nos resultados apresentados neste estudo, é possível concluir que o *H. pylori* está relacionado ao desenvolvimento do câncer gástrico, por meio do acúmulo de lesões pré-neoplásicas causadas no epitélio gástrico.

## REFERÊNCIAS

- ARAÚJO IF, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in advanced gastric carcinoma. **Arquivo Gastroenterol.** 2006; 43(4): 292-288.
- BEDOYA AU, et al. Prevalence and severity of gastric cancer precursor lesions in a high risk area. **Revista Colombiana Gastroenterol.** 2012; 27(4): 274-280.
- BORGES SS, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients and its association with clinical risk factors for developing gastric adenocarcinoma. **Arquivo Gastroenterol.** 2019; 56(1): 66-70.
- BRESCIANI C, et al. Determinação histopatológica da presença do *Helicobacter pylori* em câncer gástrico. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva.** 2011; 24(1): 59-63.
- CARTÁGENES VD, et al. *Helicobacter pylori* em crianças e associação de cepas cagA na transmissão mãe-filho na Amazônia brasileira. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.** 2009; 42(3): 298-302.
- CHACALTANA A, et al. Lesiones gástricas preneoplásicas y *Helicobacter pylori* en despistaje endoscópico para cáncer gástrico en población de nivel socioeconómico medio y alto. **Revista de Gastroenterol.** 2009; 29(3): 218-225.
- CHEN X, et al. Association of *Helicobacter pylori* infection and chronic atrophic gastritis with risk of colonic, pancreatic and gastric cancer: A ten-year follow-up of the ESTHER cohort study. **Oncotarget.** 2016; 7(13): 17182-17193.
- CUERVO CM, GAVIRIA AM. Detección de *Helicobacter pylori* en muestras de água y biopelícula de los grifos de las instituciones educativas oficiales en la ciudad de Medellín. **Acta Med Colomb.** 2017; 42(2): 121-128.
- DURAND LBP. Características endoscópicas y patológicas del cáncer gástrico en un hospital público peruano. **Sociedad de Gastroenterología del Perú.** 2017; 37(3): 209-216.
- GALVÃO TF, et al. Principais itens para relatar revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Revista Epidemiologia e Serviços de Saúde.** 2015; 24(2): 335-342.
- GOMES A, et al. Conventional videoendoscopy can identify *Helicobacter pylori* gastritis?. **Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva.** 2016; 29(2): 73-76.
- GONZÁLEZ CA, et al. Gastric cancer occurrence in preneoplastic lesions: a long-term follow-up in a high-risk area in Spain. **The International Journal of Cancer.** 2010; 127(1): 2654-2660.
- GUIMARÃES J, et al. *Helicobacter pylori*: fatores relacionados à sua patogênese. **Revista Paraense de Medicina.** 2008; 22(1): 33-38.
- HABEICA EDE, et al. Infección por *Helicobacter pylori* asociada con neoplasias gástricas malignas en el estado de Guerrero, México. 2001-2011. **Revista Habanera de Ciências Médicas.** 2012; 11(2): 225-236.

INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. 2018. In: **Câncer de estômago - versão para Profissionais de Saúde**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-estomago/profissional-de-saude>. Acesso em: 01 de jul. de 2021.

JÚNIOR AMF, et al. Câncer gástrico e fatores de risco ambientais: As influências do regionalismo amazônico e a infecção pela *Helicobacter pylori*. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, 2019; 11(13): 1-11.

KODAIRA MS, et al. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. **Rev Saúde pública**. 2002; 36(3): 356-369.

LADEIRA MSP, et al. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. 2003; 39(4): 335-342.

MARSHALL BJ, WARREN R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **The Lancet**. 1984; 323(8390): 1311-1315.

MEINE GC, et al. Relationship between cagA-positive *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer: a case control study in Porto Alegre, RS, Brazil. **Arquivo Gastroenterol**. 2011; 48(1): 41-45.

MONTOYA M, et al. Caracterización de 130 pacientes sometidos a gastrectomía por cáncer gástrico en el Instituto de Cancerología-Clínica Las Américas de Medellín. **Revista Colombiana Cancerología**. 2016; 20(2): 73-78.

NARVÁEZ CM, et al. Genotipificación de cagA y de la región intermedia de vacA en cepas de *Helicobacter pylori* aisladas de pacientes adultos colombianos y su asociación con enfermedades gástricas. **Revista Colombiana Gastroenterología**. 2018; 33(2): 103- 110.

NEVES VHD, et al. Epidemiologia e fatores de risco associados às neoplasias gástricas: uma revisão de literatura. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, 2021; 21: 3-11.

OLIVEROS R, et al. Gastric cancer is a preventable disease: Strategies for intervention in its natural history. **Revista Colombiana Gastroenterol**. 2019; 34(2): 172-183.

PANDEY A, et al. Carcinogenic *Helicobacter pylori* in gastric pre-cancer and cancer lesions: Association with tobacco-chewing. **World Journal Gastroenterol**. 2014; 20(22): 6860-6868.

PINTO CS, et al. Efeito dos probióticos na erradicação do *Helicobacter pylori*: uma revisão baseada na evidência. **Rev Port Med Geral Fam**. 2019; 35 (5): 392-400.

RAMOS MFKP, et al. Gastric cancer in young adults: a worse prognosis group?. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. 2019; 46(4): 1-13.

RODRIGUES MF, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. **Arquivo Gastroenterol**. 2019; 56(4): 419-424.

SILVA AM. Multiorgan resections in gastric cancer. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**. 2017; 44(6): 549-552.

SILVA DCP, et al. Papel dos miRNAs na Fisiopatologia das Doenças Cardiovasculares. **Arquivo Brasileiro Cardiologia**. 2018; 111(5):738-746

TONG A, et al. Enhancing transparency in reporting the synthesis of qualitative research: ENTREQ. **BMC Medical Research Methodology**. 2012; 12(181): 2-8.

UEMURA N, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. **The New England Journal of Medicine**. 2001; 345(11): 784-789.

VINAGRE IDF, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with different gastrointestinal diseases from northern brazil. **Arquivo Gastroenterol**. 2015; 52(4): 266-271.

ZHANG Z, et al. *Helicobacter pylori* induces gastric cancer via down-regulating miR-375 to inhibit dendritic cell maturation. *Helicobacter*. 2021; 3: doi: 10.1111/hel.12813.