

Artigo de revisão

Fatores que influenciam a infecção por *Helicobacter pylori* e a ocorrência de câncer gástrico: uma revisão sistemática**Factors that influence *Helicobacter pylori* infection and the occurrence of gastric cancer: a systematic review****Maria Fernanda de Almeida Cavalcante Aranha¹, Ana Beatriz Dias Silva²,
Isabela de Nazaré Tavares Cardoso Souza³, Rita de Cássia Silva de Oliveira⁴**

Aranha MFAC, Silva ABD, Souza INTC, de Oliveira RCS. Fatores que influenciam a infecção por *Helicobacter pylori* e a ocorrência de câncer gástrico: uma revisão sistemática / Factors that influence *Helicobacter pylori* infection and the occurrence of gastric cancer: a systematic review. Rev Med (São Paulo). 2023 maio-jun;102(3):e-199415.

RESUMO: Introdução: Dentre os fatores de risco para o câncer gástrico se destaca a infecção por *H. pylori*. Assim, objetiva-se compilar essa relação e os fatores que a influenciam de maneira sistemática para facilitar seu acesso e entendimento. **Material e métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática. As buscas ocorreram nas bases de dados PubMed, LILACS e SciELO. **Resultados:** Verificou-se a investigação de 6 fatores que influenciam a relação entre a infecção por *H. pylori* e o desenvolvimento de câncer gástrico, sendo eles: parâmetros de cinética do ferro dentro da normalidade e tratamento farmacológico contra *H. pylori*, os quais diminuem o risco de ocorrência de câncer gástrico; diabetes mellitus tipo 2, consumo de álcool, de tabaco, e positividade para cepas e antígenos específicos de *H. pylori* enquanto fatores que elevam esse risco. Já a soropositividade para o antígeno CAGM possui efeito inverso para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico não localizado na cárdia. **Discussão:** Há alta associação *H. pylori* e a carcinogênese gástrica, a partir da influência dos fatores anteriormente citados nessa relação. **Conclusão:** Portanto, a infecção por *H. pylori* associada a alguns fatores se caracteriza como instrumento de desencadeamento e progressão do câncer gástrico não situado na cárdia.

PALAVRAS-CHAVE: *Helicobacter pylori*; Neoplasias gástricas; Fatores de risco.

ABSTRACT: Introduction: Among the risk factors for the occurrence of gastric cancer, infection by *H. pylori* stands out. Therefore, the objective is to compile this relation and the factors that interfere with it in a systematic way to facilitate its access and understanding. **Materials and methods:** This is a systematic review. Searches occurred in PubMed, LILACS and SciELO databases. **Results:** The investigation of 6 factors that influence the relationship between *H. pylori* infection and the development of gastric cancer was observed: iron kinetics parameters within normal limits and pharmacological treatment against *H. pylori*, which reduce the risk of gastric cancer; type 2 diabetes mellitus, alcohol and tobacco consumption, and positivity for specific strains and antigens of *H. pylori* as factors that increase this risk. However, seropositivity for the CAGM antigen has an inverse effect for gastric noncardia adenocarcinoma. **Discussion:** There is a high association between *H. pylori* and gastric carcinogenesis, as well as the interference of the previously mentioned factors in this relationship. **Conclusion:** Therefore, *H. pylori* infection associated with some factors is characterized as an instrument of triggering and progression of gastric cancer not located in the cardia.

KEYWORDS: *Helicobacter pylori*; Stomach neoplasms; Risk factors.

1. Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II), Belém-PA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-5994-7122>. E-mail: maria.aranha@aluno.uepa.br.
 2. Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II), Belém-PA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-2448-6941>. E-mail: ana.beatrizsilva@aluno.uepa.br.
 3. Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II), Belém-PA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0002-0158-404X>. E-mail: isabela.souza@aluno.uepa.br.
 4. Universidade do Estado do Pará (UEPA), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde II (CCBS II), Belém-PA, Brasil. <https://orcid.org/0000-0003-3835-1183>. E-mail: rita.oliveira@uepa.br.
- Endereço para correspondência:** Maria Fernanda de Almeida Cavalcante Aranha. Avenida Gentil Bittencourt, 1185, apartamento 1002, Nazaré, Belém, PA. CEP: 66040-174. E-mail: maria.aranha@aluno.uepa.br.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é, globalmente, uma doença de elevada incidência e mortalidade. No ano de 2020, foi o quinto câncer mais diagnosticado e a quarta causa de morte mais comum relacionada ao câncer no mundo. Nesse contexto, os locais com maiores incidências incluem a Ásia Oriental, a Europa Oriental e a América do Sul¹, enquanto os menores valores estão presentes na América do Norte, Norte da Europa e em grande parte do continente africano^{1,2}. Ademais, a incidência é duas vezes maior em homens em relação às mulheres¹. No Brasil, considerando o triênio 2020-2022, estima-se que o câncer de estômago seja a sexta forma de câncer mais frequente no país (21 mil novos casos) e, dentre a população do sexo masculino, seja a quinta (5,9% dos novos casos) e, na população do sexo feminino, a sétima (3,5% dos novos casos)³.

Apesar de, no último século, ter ocorrido um declínio constante dessas variáveis, a doença ainda permanece preocupante, já que as populações estão passando por um processo de envelhecimento⁴. Além disso, em países com alta renda, a incidência entre a parcela mais jovem tem aumentado⁵.

Todavia, dentre os fatores responsáveis pela queda nos índices de câncer gástrico, destacam-se a melhora nas condições sanitárias, uso de refrigeradores, elevação da ingestão de frutas e vegetais frescos, o que reduz o consumo de sal, além do rastreamento da doença e, principalmente, a maior busca por tratamento contra a infecção ocasionada pela bactéria *Helicobacter pylori*^{6,7}.

Em se tratando de *Helicobacter pylori*, esta bactéria é responsável pelo desenvolvimento de câncer gástrico não situado na cárdia e, assim, não influencia o câncer gástrico da cárdia, o qual possui tendência de estabilização ou crescimento nos países ocidentais^{8,9}. Desta forma, os fatores de risco relacionados ao câncer gástrico não localizado na cárdia envolvem a infecção por *Helicobacter pylori*, idade avançada, baixo poder socioeconômico, consumo de cigarro e álcool, predisposição familiar, cirurgia gástrica prévia, anemia perniciosa e fazer parte de uma população de alto risco¹⁰⁻¹². Já em relação ao câncer gástrico da cárdia, é relatada a associação com a obesidade¹³ e com o refluxo gastroesofágico^{14,15}.

Desse modo, é válido ressaltar que é de extrema importância o levantamento sobre a relação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e a ocorrência do câncer gástrico, assim como de fatores que influenciam essa relação, a fim de, progressivamente, contribuir para seu maior declínio, já que é apontada como um dos principais fatores de risco para essa doença. Sendo assim, o presente estudo objetiva compilar artigos científicos sobre o tema de pesquisa, de maneira sistemática, de forma a facilitar seu acesso, entendimento e contribuir para a medicina baseada em evidência.

MÉTODOS

O presente estudo consiste em uma revisão sistemática de literatura, a qual seguiu a recomendação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses 2020* (PRISMA 2020). As buscas ocorreram nas bases de dados PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO).

Os descritores utilizados estão, em sua maioria, presentes nos dicionários Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e *Medical Subject Heading Terms* (MeSH), sendo eles organizados com operadores booleanos para formar as seguintes estratégias de busca: no PubMed, foi utilizada “GASTRIC CANCER” AND “RISK FACTORS”; já na SciELO e na LILACS, foi aplicada “CÂNCER GÁSTRICO” AND “FATORES DE RISCO”. Em relação aos filtros, no PubMed foram usados “Free full text”, “Full text”, “Books and Documents”, “Clinical Trials”, “Randomized Controlled Trial”; na SciELO e na LILACS não foram utilizados filtros de busca.

Foram incluídos artigos originais nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, publicados até julho de 2021, os quais abordavam a temática da relação entre a infecção por *H. pylori* e a ocorrência de câncer gástrico.

Foram excluídos artigos de revisão, cartas e editoriais. Também passaram por descarte aqueles estudos que, após a leitura do título e resumo, não foram claros ou não se encaixavam na temática pesquisada ou não pertenciam ao desenho metodológico estipulado, ou não eram *open access*, além de duplicatas.

Para realizar a coleta e análise dos dados, 3 revisores foram necessários, os quais aplicaram os mesmos critérios e realizaram suas funções de forma independente. Após essa etapa, para reforçar a relevância dos resultados primariamente analisados, os revisores permutaram os artigos entre si, realizando novamente o processo de maneira criteriosa e, assim, chegaram às mesmas conclusões.

Como o presente trabalho é uma revisão sistemática de literatura e não envolveu coleta de dados com seres humanos, não houve a necessidade de passar por comitê de ética em pesquisa.

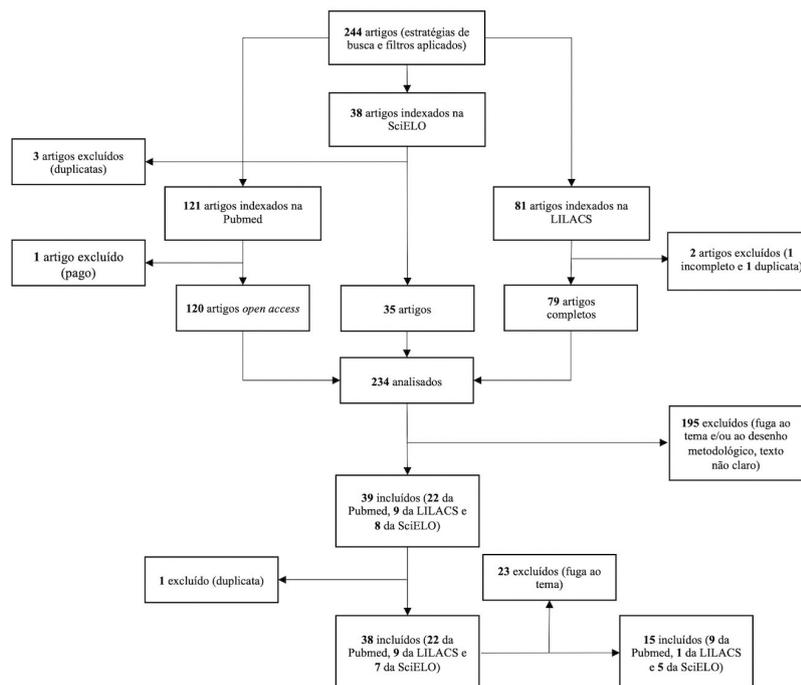
RESULTADOS

Seleção dos estudos

A partir das buscas realizadas, foram encontrados 121 estudos na Pubmed, já com a aplicação dos filtros anteriormente estipulados, dos quais 120 eram *open access*. Apenas 24 foram incluídos a partir da leitura do título e resumo e, após análise completa desses artigos, 22 permaneceram. Na LILACS, os achados totalizaram 81 estudos. Desses, 80 estavam disponíveis em sua forma

completa e gratuita. Com a exclusão de 1 duplicata, 79 foram lidos. Após a análise do título e resumo restaram 18 e, a partir da avaliação do texto completo, 9 permaneceram. Por fim, na SciELO, os artigos encontrados somaram 38, sendo todos *open access*. A partir da exclusão das duplicatas, 35 passaram para posterior análise. Com a leitura do título e resumo, 14 foram incluídos e, considerando o estudo completo, somente 8. Devido à presença de uma duplicata entre as bases de dados LILACS e SciELO, 1

delas foi excluída, obtendo o total de 7 artigos incluídos da SciELO. Os motivos para exclusão foram, em sua maioria, a não abordagem do tema desejado, o uso de desenhos metodológicos não adequados aos critérios de inclusão e presença de duplicatas. Dos 38 artigos previamente selecionados, os quais relatam diversos fatores de risco, apenas 15 fazem parte desta pesquisa, já que abordam a relação da infecção por *H. pylori* e a ocorrência de câncer gástrico (Figura 1).



Fonte: autoria própria (2023).

Figura 1 - Fluxograma das fases da revisão sistemática para obtenção dos artigos pertinentes ao estudo.

Características dos estudos

A partir dos 15 estudos incluídos, verificou-se a investigação de 6 possíveis fatores que influenciam, de maneira mais consensual entre os achados do presente estudo, a relação entre a infecção por *H. pylori* e o desenvolvimento de câncer gástrico. Fatores como cinética do ferro dentro da normalidade, abarcado 2 vezes e tratamento farmacológico contra *H. pylori*, elencado 1 vez, diminuem o risco de ocorrência de câncer gástrico. Já presença de diabetes mellitus tipo 2, citado 1 vez, consumo de álcool, presente em 1 estudo, de tabaco, abordado em 2 artigos, e positividade para cepas e antígenos específicos de *H. pylori*, citados 4 vezes, são, por sua vez, fatores que elevam o risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Todavia, a soropositividade para o antígeno CAGM, pertencente a cepa cagM, possui efeito inverso para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico não localizado na cárdia. Por outro lado, a suplementação de alho e a suplementação vitamínica, possuem divergências

na literatura no que tange à sua relevância em reduzir o risco para doença, assim como idade, sexo e gênero não possuem um papel claro nesse contexto.

No que se refere aos desenhos metodológicos utilizados, em um total de 15 estudos selecionados, os estudos de caso-controle predominaram sobre os demais, resultando em 5 estudos. As exceções incluem: Cook et al.¹⁶, Ley et al.¹⁷ e Li et al.¹⁸, que consistem em ensaios clínicos randomizados, duplo-cego e controlado por placebo; Webb et al.¹⁹, que realizou um ensaio clínico multicêntrico sobre as associações da concentração da vitamina C no plasma com a mortalidade ou incidência de câncer gástrico. Noto et al.²⁰, realizando um ensaio clínico que tratou do papel dos determinantes da virulência bacteriana na carcinogênese gástrica induzida por *H. pylori* no contexto da deficiência de ferro. Guo et al.²¹, no qual foi realizada uma análise secundária não planejada do *Shandong Intervention Trial* (SIT) para avaliar os efeitos do tratamento com *Helicobacter pylori* por 2 semanas e suplementação de vitamina e alho por 7,3 anos na progressão de lesões

gástricas pré-cancerosas e ocorrência de câncer gástrico. Rodrigues et al.²² e Muller et al.²³, que realizaram um estudo retrospectivo apontando a associação entre pacientes com *H. pylori* e porcentagem de metaplasia intestinal e um estudo retrospectivo de biópsias de corpo e antro gástrico obtidas de pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta, respectivamente. Miranda et al.²⁴, que consiste em

um estudo transversal de associação entre os fatores de risco mencionados (por exemplo sexo, idade, achados endoscópicos, urease e *H. pylori*). Já Borges et al.²⁵, que se trata de um estudo de coorte com o objetivo de investigar a prevalência da *H. pylori* em pacientes dispépticos e avaliar a ligação entre a infecção clínica e fatores de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico.

Apresentação dos estudos

Tabela 1 - Caracterização dos estudos incluídos.

Autor/ano	Qualis	Objetivos	Principais resultados
Rodrigues et al., 2019 ²²	B1	Avaliar a prevalência de infecção por <i>H. pylori</i> em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta, além da prevalência de metaplasia intestinal, atrofia e inflamação crônica e a associação dessas com a infecção por <i>H. pylori</i> .	Na amostra composta por 4604 pacientes, a prevalência de <i>H. pylori</i> foi de 31,7% e o percentual de infecção foi significativamente maior nos pacientes do serviço público de saúde (42%), comparado aos pacientes do serviço de saúde privado (25,6%). Ademais, pacientes com <i>H. pylori</i> demonstraram percentual maior de metaplasia intestinal e de atrofia glandular quando comparados aos <i>H. pylori</i> (-). Dos pacientes <i>H. pylori</i> (+), 38,5% apresentaram metaplasia e inflamação crônica, 38,3% apresentaram atrofia e inflamação crônica e 23,2% apresentaram metaplasia, atrofia e inflamação crônica simultaneamente.
Guo et al., 2020 ²¹	C	Avaliar como fatores de estilo de vida, incluindo tabagismo, ingestão de álcool e dieta, podem alterar o risco de incidência e mortalidade por câncer gástrico e se os efeitos da suplementação de vitamina e alho no câncer gástrico estão associados a grandes fatores de estilo de vida.	O tabagismo esteve associado ao aumento do risco de incidência de câncer gástrico (razão de chances, 1,72; IC 95%, 1,003-2,93) e mortalidade (razão de risco, 2,01; IC 95%, 1,01-3,98), sendo tais associações significativas apenas entre participantes com <i>H. pylori</i> . O efeito protetor sobre a mortalidade por câncer gástrico associado à suplementação do alho foi observado apenas entre aqueles que não beberam álcool. Não foram encontradas interações significativas entre suplementação de vitaminas e fatores de estilo de vida.
Ley et al., 2004 ¹⁷	A1	Determinar se a erradicação de <i>H. pylori</i> está associada à regressão de condições gástricas pré-neoplásicas ao longo de 1 ano.	Resultados de piora no grupo que recebeu placebo e no grupo que passou por tratamento contra <i>Helicobacter pylori</i> foram semelhantes durante o todo o período do estudo. Por outro lado, no mesmo intervalo, a <i>index score</i> (pontuação do índice) estomacal média no período total das análises primárias de intenção de tratar e do protocolo de erradicação de <i>H. pylori</i> de dois patologistas decresceu significativamente mais no grupo de tratamento em comparação ao placebo.
Li et al., 2019 ¹⁸	A1	Avaliar os efeitos do tratamento contra <i>Helicobacter pylori</i> , suplementação de vitaminas e suplementação de alho na prevenção do câncer gástrico.	Um efeito protetor do tratamento de <i>H. pylori</i> sobre a incidência de câncer gástrico persistiu 22 anos após a intervenção. A incidência diminuiu significativamente com suplementação de vitaminas, mas não com suplementação de alho. Os efeitos do tratamento de <i>H. pylori</i> na incidência e mortalidade por câncer gástrico e na suplementação de vitaminas sobre a mortalidade por câncer gástrico apareceram precocemente, mas os efeitos da suplementação de vitaminas na incidência de câncer gástrico e da suplementação de alho apareceram somente após 8 e 12 anos, respectivamente. Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre as intervenções propostas e outros cânceres ou doenças cardiovasculares.
Borges et al., 2019 ²⁵	B1	Analisar a prevalência da bactéria <i>H. pylori</i> em pacientes dispépticos e avaliar a associação de fatores de risco clínicos para desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico.	A prevalência do adenocarcinoma gástrico nesse estudo foi de 1,3% e, dentre os pacientes positivos para a infecção bacteriana, seis (8,2%) apresentaram alto risco e 67 (91,8%) baixo risco de desenvolver esse tipo de câncer (P<0,05).

continua

continuação

Autor/ano	Qualis	Objetivos	Principais resultados
Muller et al., 2007 ²³	B1	Estudar a prevalência da infecção pelo <i>H. pylori</i> e das lesões precursoras de câncer gástrico e sua associação em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta em serviço de referência da região central do Estado do Rio Grande do Sul.	Mucosa normal, gastrite crônica não-atrótica, gastrite atrófica e metaplasia intestinal foram diagnosticadas em 5%, 77%, 3% e 15% das biópsias, respectivamente. A infecção por <i>H. pylori</i> determinou uma razão de chances 10 vezes (IC 95%: 6.50 - 17%) maior de se encontrar algum grau de alteração histológica na mucosa gástrica. Além disso, a razão de chances de os pacientes infectados por <i>H. pylori</i> apresentarem gastrite crônica não-atrótica foi igual a 3 (IC 95%: 2,2 - 3,4), enquanto a razão de chances de os pacientes infectados apresentarem gastrite atrófica (IC 95%: 0,5-1,4) e metaplasia intestinal (IC 95%: 0,5-0,8) foi menor que 1. Infe-re-se, portanto, que pacientes infectados por <i>H. pylori</i> possuem chances 3 vezes maiores de desenvolver gastrite crônica não-atrótica.
Favacho et al., 2013 ²⁶	B1	Identificar os aspectos epidemiológicos de pacientes diagnosticados com adenocarcinoma gástrico T4b.	Foram encontrados fatores de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma T4b, que incluem: tabagismo (n=11; 40,7%), história familiar de câncer gástrico (n=3; 11,1%), operação prévia (n=2; 7,4%) e infecção por <i>H. pylori</i> (n=1; 3,7%). Não foram encontrados fatores de risco em 48,1% (n=13) dos pacientes. A maioria dos indivíduos era do sexo masculino (n=22; 81,5%), a média de idade das pessoas acometidas era de 58,78 anos, além de média de 12,5 meses de tempo de acesso ao serviço de saúde, variando de 1 a 120 meses.
Palli et al., 2006 ²⁷	A1	Avaliar a associação entre a infecção por <i>H. pylori</i> e o risco de câncer gástrico em um projeto prospectivo levando em conta o efeito da gastrite atrófica crônica grave definida sorologicamente e o papel da dieta e outros fatores ambientais na carcinogênese gástrica.	No geral, a soropositividade de <i>H. pylori</i> esteve associada ao risco de câncer gástrico. No entanto, os indivíduos que apresentaram apenas anticorpos anti- <i>H. pylori</i> , não apresentavam risco aumentado, enquanto aqueles com anticorpos anti- <i>CagA</i> apresentaram um risco 3,4 vezes maior. Ademais, a razão de chances associada à gastrite atrófica crônica grave foi de 3,3 (IC 95% 2,2-5,2) e o risco de câncer gástrico do tipo não situado na cárdia associado à soropositividade apresentou aumento adicional (OR 6,5; IC 95% 3,3-12,6). Por outro lado, o aumento de dez vezes o risco de câncer gástrico da cárdia foi associado à gastrite atrófica crônica grave (OR 11,0; 95% IC 3,0-40,9). Esses resultados apoiam a relação causal entre a infecção por cepas <i>H. pylori CagA+</i> e o câncer gástrico.
Murphy et al., 2015 ²⁸	A1	Determinar se a soropositividade para um ensaio multiplex incluindo 15 antígenos de <i>H. pylori</i> está associada ao desenvolvimento de câncer gástrico não localizado na cárdia em Linxian, China.	A soropositividade para múltiplos antígenos de <i>H. pylori</i> esteve associada a um aumento significativo do risco de adenocarcinoma gástrico não localizado na cárdia em um momento inicial da pesquisa (OR: 3,44, IC 95%: 1,91, 6,19). Na combinação de dados entre ambos os recortes de tempo analisados, tanto o inicial, quanto após intervenção por 5,25 anos com combinações de vitaminas e minerais, a soropositividade para múltiplos antígenos de <i>H. pylori</i> também foi associada a um risco aumentado de adenocarcinoma gástrico não situado na cárdia, assim como seis antígenos de forma individual: GroEL, HP0305, VacA, HcpC e Omp. O CAGM, por sua vez, foi inversamente associado ao risco de adenocarcinoma gástrico não localizado na cárdia.
Noto et al., 2013 ²⁰	A1	Definir o papel dos determinantes da virulência bacteriana na carcinogênese gástrica induzida por <i>H. pylori</i> no contexto da deficiência de ferro, utilizando um modelo animal de infecção por <i>H. pylori</i> e câncer que se assemelha à doença humana.	Na população de roedores, a depleção de ferro acelerou o desenvolvimento de lesões pré-malignas ou malignas relacionadas à infecção por <i>H. pylori</i> , sendo tal relação dependente da cepa <i>cagA</i> . Porém, independente dos níveis de ferro, a soropositividade da cepa <i>cagA</i> apresentou papel crucial na inflamação gástrica e na carcinogênese, já que a sua ausência atenuou significativamente o desenvolvimento de inflamação (p-valor < 0,0001), displasia (0 casos dentre 64 roedores) e adenocarcinoma (0 casos dentre 64 roedores). Ademais, as cepas de <i>H. pylori</i> que se desenvolveram em organismos com depleção de ferro exibiram virulência aumentada e induziram, de maneira mais significativa, fatores inflamatórios. Nos humanos participantes do estudo, as cepas de <i>H. pylori</i> isoladas dos indivíduos com menores níveis de ferritina induziram respostas pró-inflamatórias mais robustas quando comparadas às das pessoas com maiores níveis de ferritina.

continua

continuação

Autor/ano	Qualis	Objetivos	Principais resultados
Miranda et al., 2019 ²⁴	B1	Observar a correlação entre sexos, idade, gastrite e <i>H. pylori</i> em pacientes de Belém, Pará, Brasil.	Não houve associações relevantes estatisticamente quanto ao gênero, idade, achados endoscópicos, urease e soropositividade para <i>H. pylori</i> entre si e em comparação à prevalência de câncer gástrico na região.
Yang et al., 2017 ²⁹	A2	Comparar em larga escala pacientes com diabetes mellitus tipo 2 que apresentaram sintomas dispépticos para investigar se a diabetes mellitus tipo 2 predispõe os pacientes a uma maior taxa de lesões pré-cancerosas, apresentando estadiamentos de gastrite e metaplasia intestinal gástrica mais avançados, ou uma taxa maior de gastrite, para prever o risco de câncer gástrico após a infecção por <i>H. pylori</i> .	Pacientes com diabetes mellitus tipo 2 e infecção por <i>H. pylori</i> apresentaram inflamação gástrica mensurada pelo índice de gastrite predominante em corpo gástrico (CGI) mais grave do que não diabéticos. Além disso, os usuários de sexo masculino e aqueles diabéticos que não usavam insulina estavam predispostos a ter gastrite predominante em corpo gástrico após a infecção por <i>H. pylori</i> .
Meine et al., 2011 ³⁰	B1	Investigar a associação entre <i>H. pylori cagA</i> -positivo e câncer gástrico, utilizando a reação em cadeia de polimerase (PCR) para a detecção desta linhagem bacteriana.	Avaliando a presença de infecção por <i>H. pylori cagA</i> -positivo, verificou-se que a taxa da infecção era significativamente mais alta no grupo de pacientes com câncer gástrico, quando comparado com o grupo controle, ocorrendo em 62,1% e em 29,3%, respectivamente (OR = 3,95; CI 95% 1,543-10,096).
Webb et al., 1997 ¹⁹	A1	Investigar as relações entre os níveis plasmáticos de vitamina C e taxas de câncer gástrico, marcadores de gastrite e outras variáveis sociodemográficas.	Não houve associação entre os níveis médios de vitamina C plasmática e a infecção por <i>H. pylori</i> . Além disso, o estudo associa os níveis médios de vitamina C no plasma em jejum com os marcadores de gastrite, apresentando níveis mais baixos de vitamina C em indivíduos testando positivo para <i>H. pylori</i> , níveis mais elevados de vitamina C em indivíduos com níveis séricos de PgA muito baixos e de adutos de DNA detectáveis (ambos fatores estatisticamente insignificantes).
Cook et al., 2012 ¹⁶	A1	Avaliar se as métricas de ferro de estudos anteriores estavam associadas ao câncer gástrico da cárdia e ao câncer gástrico não situado na cárdia.	As métricas de ferro sérico não foram associadas ao câncer gástrico da cárdia, exceto por uma relação potencial em forma de “n” com a capacidade total de ligação ao ferro (TIBC) (P global = 0,038). O câncer gástrico não localizado na cárdia foi inversamente associado à ferritina sérica (P global = 0,024), ao ferro sérico (P global = 0,060) e, possivelmente, à saturação de transferrina. A TIBC parecia compartilhar uma relação em forma de “u” com o câncer gástrico não localizado na cárdia (P global = 0,033). As exposições de ferro dietético não foram associadas a nenhum dos subsítios. O ajuste para <i>H. pylori</i> e atrofia gástrica teve pouco efeito nas associações observadas.

Fonte: autoria própria (2023).

DISCUSSÃO

É importante evidenciar a relação entre a infecção por *H. pylori* e o maior risco de desenvolver câncer gástrico. Dessa forma, no estudo de Favacho et al.²⁶, tal microrganismo foi apontado como um dos fatores de risco para a ocorrência dessa doença. Outros autores também reforçam e demonstram essa relação, como Meine et al.³⁰, os quais apontaram que a infecção por *H. pylori*, especialmente cepa *cagA*-positiva, possui grande relação com o câncer gástrico. Somado a isso, Murphy et al.²⁸ demonstraram que há um crescimento no risco de desenvolver câncer gástrico não localizado na cárdia de 2,95 vezes nas pessoas *H. pylori* (+), além de evidenciar

mais 5 antígenos, assim como a cepa *cagA* já citada por outros estudos, que corroboram esse risco aumentado. Por outro lado, anticorpos antilísidos de *H. pylori*²⁷, assim como a cepa *cagM*, com antígenos CAGM, não estão associados a um risco elevado, estando o último relacionado inversamente ao câncer gástrico²⁸. Ademais, Palli et al.²⁷ apontam um risco 6 vezes maior de desenvolver câncer gástrico quando a cepa *cagA* está presente, além de afirmarem que a associação da soropositividade para *H. pylori* é mais forte no câncer gástrico não situado na cárdia em comparação ao da cárdia. Além disso, o tratamento contra *H. pylori* com amoxicilina e omeprazol foi inversamente associado ao risco de desenvolver câncer

gástrico¹⁸. Desse modo, torna-se evidente a associação significativa entre a soropositividade para *Helicobacter pylori*, principalmente para sua cepa *cagA*, e a ocorrência de câncer gástrico, mais frequentemente o não localizado na cárdia.

Somado a isso, a infecção por *H. pylori* potencializa as alterações histológicas da mucosa gástrica, influenciando o risco de desenvolver câncer gástrico. De acordo com Rodrigues et al.²², as chances de desenvolver metaplasia intestinal, atrofia glandular e inflamação crônica eram potencializadas em indivíduos *H. pylori* (+). Também há autores que apontam melhora na pontuação média do *index score* estomacal durante o período total de estudo com o tratamento da infecção por *H. pylori*, ou seja, uma tendência à regressão das lesões da mucosa gástrica¹⁷. A relação dessas lesões potencializadas por essa infecção com a ocorrência de câncer gástrico foi bordada por Palli et al.²⁷, os quais revelam que a prevalência de gastrite atrófica crônica severa é maior dentre pessoas *H. pylori* (+), assim como ela foi mais prevalente dentre pessoas com câncer gástrico em comparação àquelas sem câncer. Há autores, porém, que não detectaram relação significativa entre os achados endoscópicos e câncer gástrico, como Miranda et al.²⁴.

Quanto a fatores como idade, sexo e gênero e suas respectivas associações com a infecção por *H. pylori* e, por conseguinte, com o câncer gástrico, os estudos tendem a divergir. No artigo de Miranda et al.²⁴, o fator gênero não possuiu relação estatisticamente significativa tanto com a infecção por *H. pylori*, quanto com o desenvolvimento de câncer gástrico, contrariando achados de outros artigos, como Muller et al.²³. Palli et al.²⁷, por sua vez, apontaram que o efeito da cepa *cagA* da *Helicobacter pylori* no desenvolvimento de câncer gástrico foi mais forte em pessoas mais jovens, atrelando a idade como fator de risco exclusivo dessa cepa. Porém, ao relacionar idade e sexo à infecção por *H. pylori*, sem determinar sua cepa, com maior risco de câncer gástrico, observou-se predomínio em indivíduos acima dos 52±15 anos, e no sexo feminino^{23,27}. Sendo assim, tais fatores podem se apresentar como controversos para a ocorrência de câncer gástrico.

Alguns estudos foram realizados com uma amostra de pacientes com dispepsia. Um desses foi Borges et al.²⁵, o qual observou que o risco de desenvolver adenocarcinoma gástrico entre pacientes infectados por *H. pylori* e dispépticos é maior em relação àqueles *H. pylori* (-). Além disso, Muller et al.²³, autores os quais também possuíam uma amostra composta por pessoas com dispepsia, concluíram que pacientes *H. pylori* (+) apresentavam uma razão de chances 10 vezes maior de apresentar lesões na mucosa estomacal. Dessa forma, pacientes com dispepsia também apresentam predisposição ao câncer gástrico quando infectados por *Helicobacter pylori*.

Foram também encontradas relações entre a diabetes

mellitus tipo 2, infecção por *H. pylori* e câncer gástrico. No estudo de Yang et al.²⁹, observou-se que pacientes do gênero masculino e indivíduos não usuários de insulina são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de inflamação predominante do corpo gástrico dentre as pessoas *H. pylori* (+) e com diabetes mellitus tipo 2. Uma meta-análise de Yoon et al.³¹ corrobora tais achados, concluindo que pacientes diabéticos possuem risco aumentado para câncer gástrico e, em casos *H. pylori* (+), o risco era 2 vezes maior. Desse modo, a diabetes também atua como fator contribuinte para alterações histológicas de risco para o desenvolvimento de câncer gástrico.

No estudo de Noto et al.²⁰, a depleção de ferro, associada à infecção por *H. pylori*, foi enquadrada enquanto fator de risco para o câncer gástrico. Na população de roedores, baixas quantidades de ferro aceleraram o desenvolvimento de lesões malignas e pré-malignas relacionadas à infecção por *H. pylori*, especialmente à cepa *cagA*. Além disso, a depleção de ferro permitiu o desenvolvimento de cepas de *H. pylori* com maior virulência, potencializando a indução de fatores inflamatórios. Nos humanos, os resultados foram semelhantes: quanto menores os níveis de ferritina, mais intensas eram as respostas pró-inflamatórias ocasionadas por *H. pylori*. Somado a isso, Cook et al.¹⁶ também abordaram tal relação em humanos, apresentando resultados semelhantes, porém mais modestos. Sendo assim, níveis adequados de ferro se mostraram importantes para evitar a potencialização da virulência de *H. pylori*.

Existem alguns hábitos de vida atrelados ao *status* de infecção por *H. pylori* que podem influenciar o risco de câncer gástrico. Guo et al.²¹ detectaram que, em pacientes *H. pylori* (+), o tabagismo está associado a uma maior incidência e mortalidade por câncer gástrico. Quanto ao consumo de álcool, não houve essa relação, assim como fatores dietéticos. Ademais, em pessoas *H. pylori* (+) e que nunca ingeriram bebida alcoólica, foram encontradas relações entre a ausência do consumo de álcool, presença de suplementação com alho e redução do risco de mortalidade por câncer gástrico. Já em indivíduos *H. pylori* (-), houve associação entre a suplementação vitamínica, consumo de vegetais e frutas e a progressão de lesões gástricas. Dessa maneira, a presença ou ausência da infecção por *H. pylori* interfere na atuação dos hábitos de vida frente ao risco de câncer gástrico. Somado a isso, no estudo de Li et al.¹⁸, em indivíduos *H. pylori* (+), a incidência de câncer gástrico decresceu com a suplementação vitamínica, mas não com a suplementação com alho. Já em relação à mortalidade, ambas levaram a seu decréscimo após 12 anos de consumo. Nesse viés, Webb et al.¹⁹ também apontaram uma relação inversa entre os índices de vitamina C e a infecção por *H. pylori*. Desse modo, os hábitos de vida podem afetar a incidência e mortalidade por câncer gástrico, ressaltando-se, porém, a presença de divergências entre alguns dos fatores estudados.

CONCLUSÃO

A partir dos resultados obtidos, observou-se que o risco da doença foi correlacionado à ação potencializadora dessa bactéria em alterar histologicamente a mucosa gástrica, proporcionando o desenvolvimento de câncer gástrico. A relação entre a infecção por *H. pylori* e o risco aumentado de desenvolver câncer gástrico foi observada principalmente quando a cepa *cagA* está presente. Contudo, o tratamento correto contra *H. pylori* com amoxicilina e omeprazol foi associado de modo inverso a um prognóstico negativo da doença. Ademais, quando se associa essa infecção com fatores como idade, sexo e gênero, os estudos divergem, apontando correlação ou independência ao risco aumentado da doença; porém, quando foram associados pacientes com dispepsia e infecção por *Helicobacter pylori*, obteve-se uma predisposição aumentada. A diabetes mellitus tipo 2 também foi associada com esta infecção e o câncer gástrico, sendo um possível fator de risco para o desenvolvimento de inflamação do corpo gástrico em pessoas com *H. pylori*.

Em outra análise, a depleção de ferro associada à infecção por *H. pylori* também foi relacionada

como um fator de risco para o câncer gástrico, sendo demonstrado que essa depleção permitiu o desenvolvimento de cepas dessa bactéria com maior virulência e potencializou a indução de fatores de risco, ou seja, níveis adequados de ferro são relacionados a proteção contra a potencialização da virulência de *H. pylori*. Por fim, no tocante à infecção por *H. pylori* e sua relação com o câncer gástrico, alguns hábitos de vida elevam o risco de câncer gástrico, como o tabagismo e o consumo de álcool, enquanto outros, como a suplementação de alho e a suplementação vitamínica, possuem divergências na literatura no que tange à sua relevância em reduzir o risco para doença.

Estudos como este são importantes fontes de informação conduzindo a medicina baseada em evidência. Ao reunir, de maneira sistemática, os achados da comunidade científica, percebeu-se a importância da realização dos estudos primários e secundários sobre a temática abordada. Desta forma, é primordial que mais evidências sejam compiladas, em modelos de revisão sistemática, para que possam direcionar cada vez mais as condutas médicas contribuindo para a redução de câncer gástrico relacionado à infecção por *H. pylori*.

Contribuição dos autores: *Aranha MFAC*: elaboração do tema e objetivo, pesquisa, escrita do projeto, análise dos dados e revisão crítica. *Silva ABD* e *Souza INTC*: pesquisa, escrita do projeto, análise dos dados e revisão crítica. *de Oliveira RCS*: orientação e revisão crítica.

REFERÊNCIAS

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Forman D, Burley V. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006;20:633-49. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.04.008>
- Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ), 2019. In: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/medias/documentos/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and metaanalysis. *Gastroenterology.* 2017;153:420-29. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>
- Arnold M, Park JY, Camargo MC, Lunet N, Forman D, Soerjomataram I. Is gastric cancer becoming a rare disease? A global assessment of predicted incidence trends to 2035. *Gut.* 2020;69:823-9. <http://dx.doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320234>
- Moore MA, Eser S, Iginov N, et al. Cancer epidemiology and control in North-Western and Central Asia - past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11 (Suppl 2):17-32. http://journal.waocp.org/article_25184_1719d9b5fed55ca1b15d58a48b8472c3.pdf
- Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10:75-83. <https://doi.org/10.1007/s10120-007-0420-0>
- Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer.* 1998;83:2049-53. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981115\)83:10<2049::AID-CNCR1>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10<2049::AID-CNCR1>3.0.CO;2-2)
- Powell J, McConkey CC. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br J Cancer.* 1990;62:440-3. <https://doi.org/10.1038/bjc.1990.314>
- Yaghoobi M, McNabbBaltar J, Bijarchi R, Hunt RH. What is the quantitative risk of gastric cancer in the first-degree relatives of patients? A metaanalysis. *World J Gastroenterol.* 2017;23:2435-42. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i13.2435>
- Murphy G, Dawsey SM, Engels EA, et al. Cancer risk after pernicious anemia in the US elderly population. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:2282-9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.040>
- Morgagni P, Gardini A, Marrelli D, et al. Gastric stump carcinoma after distal subtotal gastrectomy for early gastric

- cancer: experience of 541 patients with longterm followup. *Am J Surg*. 2015;209:1063-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.06.021>
13. Cavaleiro-Pinto M, Peleteiro B, Lunet N, Barros H. *Helicobacter pylori* infection and gastric cardia cancer: systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2011;22:375-87. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9707-2>
 14. Velanovich V, Hollingsworth J, Suresh P, BenMenachem T. Relationship of gastroesophageal reflux disease with adenocarcinoma of the distal esophagus and cardia. *Dig Surg*. 2002;19:349-53. <https://doi.org/10.1159/000065835>
 15. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer*. 2003;98:940-8. <https://doi.org/10.1002/cncr.11568>
 16. Cook MB, Kamangar F, Weinstein SJ, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Abnet CC, Wood RJ, Petty G, Cross AJ, Dawsey SM. Iron in relation to gastric cancer in the Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012 Nov;21(11):2033-42. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0799>
 17. Ley C, Mohar A, Guarner J, Herrera-Goepfert R, Figueroa LS, Halperin D et al. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:4-10. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-03-0124>
 18. Li W, Zhang J, Ma J, Li Z, Zhang L, Zhang Y et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ*. 2019;366:l5016. <https://doi.org/10.1136/bmj.l5016>
 19. Webb PM, Bates CJ, Palli D, Forman D. Gastric cancer, gastritis and plasma vitamin C: results from an international correlation and cross-sectional study. The Eurogast Study Group. *Int J Cancer*. 1997 Nov 27;73(5):684-9. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0215\(19971127\)73:5<684::AID-IJC12>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0215(19971127)73:5<684::AID-IJC12>3.0.CO;2-6)
 20. Noto JM, Gaddy JA, Lee JY, Piazuolo MB, Friedman DB, Colvin DC et al. Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis in rodents and humans. *J Clin Invest*. 2013;123(1):479-92. <https://doi.org/10.1172/JCI64373>
 21. Guo Y, Li Z, Zhang J, Ma J, Zhang L, Zhang Y et al. Association between lifestyle factors, vitamin and garlic supplementation, and gastric cancer outcomes: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *Jama Netw Open*. 2020;3(6):e206628. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.6628>
 22. Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR, Souza DZO, Costa RAVS, Cupolilo SMN. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):419-24. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-84>
 23. Muller LB, Fagundes RB, Moraes CC, Rampazzo A. Prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* e das lesões precursoras do câncer gástrico em pacientes dispépticos. *Arq Gastroenterol*. 2007;44(2):93-8. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032007000200002>
 24. Miranda AC, Caldato C, Said MN, Levy CS, Texeira CEC, Quaresma AS. Gender, age, endoscopic findings, urease and *Helicobacter pylori*: all uncorrelated within a sample of a high gastric cancer prevalence population in Amazon. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(3):264-9. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-50>
 25. Borges SS, Ramos AFPL, Moraes Filho AV, Braga CASB, Carneiro LC, Barbosa MS. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients and its association with clinical risk factors for developing gastric adenocarcinoma. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(1):66-70. <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-03>
 26. Favacho BC, Costa CS, Magalhães TC, Assumpção PP, Ishak G. Adenocarcinoma gástrico T4B: experiência de 12 anos em hospital universitário. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2013;26(4):268-73. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202013000400004>
 27. Palli D, Masala G, Giudice G, Plebani M, Basso D, Berti D et al. *CagA* + *Helicobacter pylori* infection and cancer risk in the EPIC-EURGAST study. *Int J Cancer*. 2006;120:859-67. <https://doi.org/10.1002/ijc.22435>
 28. Murphy G, Freedman ND, Michel A, Taylor PR, Pawlita M, Qiao Y et al. Prospective study of *Helicobacter pylori* antigens and gastric noncardia cancer risk in the Nutrition Intervention Trial cohort. *Int J Cancer*. 2015;137:1938-46. <https://doi.org/10.1002/ijc.29543>
 29. Yang Y, Wu C, Ou C, Lin C, Cheng H, Chang W et al. Male non-insulin users with type 2 diabetes mellitus are predisposed to gastric corpus-predominant inflammation after *H. pylori* infection. *J Biomed Sci*. 2017;24-82. <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0389-x>
 30. Meine GC, Rota C, Dietz J, Sekine S, Prolla JC. Relationship between *cagA*-positive *Helicobacter pylori* infection and risk of gastric cancer: a case control study in Porto Alegre, RS, Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(1):41-5. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032011000100009>
 31. Yoon JM, Son KY, Eom CS, Durrance D, Park SM. Pre-existing diabetes mellitus increases the risk of gastric cancer: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(6):936-45. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i6.936>

Recebido: 27.06.2022

Aceito: 30.03.2023