

Helicobacter pylori, Inflamação Crônica e Mecanismos de Carcinogênese Gástrica



<https://doi.org/10.56238/ciemedsaude-trans-030>

Maria Eduarda Souza

Graduanda em Biomedicina Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP)
E-mail: meduda2265@gmail.com

Quéren Rosa de Santa Anna Fabiano

Graduanda em Biomedicina Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP)
E-mail: querenrosa2019@gmail.com

Júlia Vitória de Oliveira

Graduanda em Biomedicina Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP)
E-mail: juliavitoriadeoliveira000@gmail.com

Giovanna Mendonça Coppola

Graduanda em Biomedicina Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP)
E-mail: giovanna271129@gmail.com

Laura Petriaggi Loureiro

Graduanda em Biomedicina Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP)

E-mail: petriaggioureiol@gmail.com

Pâmela Simão Briene

Graduanda em Biomedicina Centro Universitário Sudoeste Paulista (UniFSP)
E-mail: pamelabriene@gmail.com

RESUMO

O presente trabalho de revisão de literatura aborda o tema "Helicobacter pylori, Inflamação Crônica e Mecanismos de Carcinogênese Gástrica". E explora a relação entre a infecção pelo Helicobacter pylori, uma inflamação crônica resultante e os mecanismos subjacentes à carcinogênese gástrica. A presença persistente de bactérias no estômago leva à ativação de vias inflamatórias, como a via NF-κB, que desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento. Essa resposta inflamatória crônica pode danificar o epitélio gástrico e contribuir para a progressão do câncer gástrico.

Palavras-chave: Helicobacter Pylori, Câncer e Estômago.

1 INTRODUÇÃO

A infecção por Helicobacter pylori é reconhecida como um fator significativo na etiologia de doenças gastrointestinais, especialmente a inflamação crônica e o desenvolvimento de carcinogênese gástrica. Compreender os mecanismos subjacentes a essa relação complexa é crucial para desvendar os processos patológicos envolvidos. Esta revisão explora as interações entre H. pylori, a resposta inflamatória crônica e as vias de carcinogênese gástrica, destacando as vias moleculares envolvidas. Ao examinarmos as evidências científicas disponíveis, torna-se claro que o papel desempenhado pela inflamação crônica causada pelo H. pylori desempenha um papel vital no desenvolvimento do câncer gástrico. Com base em estudos recentes este artigo visa analisar a complexa rede de interações entre as bactérias.

Atualmente, há evidências de que alguns tipos de vírus, bactérias e fungos associados a infecções crônicas estão presentes no processo de desenvolvimento do câncer (APOSTOLOU,



2011). No início dos anos 80, Marshall e Warren isolaram, pela primeira vez, a bactéria *Helicobacter pylori* na mucosa gástrica, o que desencadeou profundas alterações em muitos princípios básicos da gastroenterologia. A infecção pela bactéria é considerada a principal causa de gastrite crônica ativa e desempenha importante papel na úlcera péptica, bem como na gênese do adenocarcinoma gástrico.

Diante desse fato, sabendo-se que a infecção por este patógeno leva à morte, pelo menos um milhão de indivíduos, anualmente, torna-se importante o conhecimento acerca da patogênese desta bactéria a fim de traçar estratégias para prevenção e controle desta infecção.

2 JUSTIFICATIVA

O câncer é um dos problemas de saúde mais estudados na atualidade e é de fundamental importância o entendimento de como essa doença é causada, para que novos tratamentos e até a cura possam ser alcançados. Alguns microrganismos são considerados como agentes carcinogênicos por terem uma função direta no desenvolvimento do câncer. A bactéria *H. pylori*, o papilomavírus humano e os vírus das hepatites B e C são exemplos de patógenos relacionados à carcinogênese. Alguns dos seus fatores de virulência já foram estudados e mostram ter uma relação direta na formação do câncer.

Apesar de tudo que se sabe na atualidade sobre o papel dos micróbios na carcinogênese, muitos estudos ainda precisam ser realizados para que se possa entender melhor os mecanismos e o real papel dos microrganismos na origem do câncer. Portanto, o entendimento de todos os âmbitos da infecção causada pela *Helicobacter pylori* se mostra de valoroso entendimento no âmbito social e médico. Tanto por sua interação com vários sistemas do organismo, bem como por seu impacto social e sobretudo pelo seu potencial carcinogênico.

A importância do estudo de câncer gástrico reside no desenvolvimento de diagnósticos e tratamentos cirúrgicos e quimioterápicos adequados que refletem na diminuição da mortalidade de pacientes que estejam nos estágios iniciais, uma vez que quando reconhecidos em estágios avançados apresentam um mau prognóstico com opções de tratamentos limitados. Ademais, simplesmente entender a relação biológica é de fundamental importância nas ciências médicas.

3 MORFOLOGIA BACTERIANA

A bactéria *H. pylori* é um bacilo gram-negativo, de forma curva ou espiralar, cuja extensão varia de 0,5 a 1 μm de largura e 2,5 a 5 μm de comprimento; possui de 4 a 6 flagelos revestidos partindo de um único pólo, sendo que cada um possui aproximadamente 30 μm de comprimento e 2,5 nm de espessura.



3.1 ASPECTOS GENÉTICOS

Possui um genoma circular constituído de 1.667.867 pares de bases de DNA. A análise de suas 1590 seqüências indica que o microrganismo possui sistemas bem desenvolvidos pela motilidade, homeostase do ferro e para restrição e modificação do DNA, revelando uma diversidade significativa em muitas seqüências gênicas, incluindo as que codificam a urease, o flagelo, a proteína vacuolizante (vacA) e a citotoxina associada ao gene A (cag A), os quais são considerados importantes fatores de virulência.

3.2 FATORES DE VIRULÊNCIA

Flagelos: a motilidade flagelar tem sido demonstrada como sendo essencial na habilidade que a bactéria possui de mover-se no suco e muco gástrico, permitindo assim penetração na mucosa e sobrevivência do organismo no estômago humano.

Urease: a bactéria expressa altos níveis desta enzima que hidrolisa a uréia ($\text{CO}(\text{NH}_2)_2$), fisiologicamente presente no suco gástrico, em bicarbonato (HCO_3^-) e amônia iônica (NH_4^+), elevando o pH da mucosa gástrica de 6,0 para 7,0 tornando-se básico, protegendo o microrganismo dos efeitos deletérios do pH ácido do estômago podendo ter acesso à camada protetora de muco.^{6,7}

Proteínas de choque térmico: são homólogas às de humanos; acredita-se que a expressão de proteínas de choque térmico, como a HspA e HspB aumentem a atividade da urease e influenciam na habilidade da *H. pylori* tolerar as condições extremas do estômago.⁵

Catalase e a Superóxido Dismutase: atuam na neutralização da ação oxidativa tóxica de radicais livres, conferindo proteção à bactéria contra a atividade lítica de macrófagos e neutrófilos polimorfonucleares, impedindo uma resposta inflamatória eficaz do hospedeiro.

Enzimas degradativas: a produção de proteases A e fosfolipases leva à degradação das membranas das células epiteliais e do complexo lipídico-glicoprotéico da camada de muco, aumentando a solubilidade do mesmo, acarretando danos à mucosa gástrica.

Adesinas: destacam-se a hemaglutinina fibrilar e a fimbria, que representam o passo final da associação do microrganismo com a mucosa gástrica. Muitos estudos têm indicado como receptores para estas adesinas, antígenos de grupos sanguíneos, destacando-se o antígeno H e Lewis b.

Mecanismo de escape: (LPS) presente na parede celular bacteriana possui baixa imunogenicidade, importante no processo de escape da bactéria ao sistema imune do hospedeiro.^{6,8}

Ilha de patogenicidade cag: lócus com 31 genes, responsáveis pela codificação de potentes fatores de virulência; seu principal marcador é o gene Cag A que codifica uma citotoxina que atua como antígeno de superfície imunodominante da *Helicobacter pylori*.¹⁰

Gene da Citotoxina Vacuolizante (VacA): a combinação em mosaico das duas regiões do gene VacA é o que determina a produção da citotoxina e seu potencial patogênico.



3.3 TOXINAS BACTERIANAS E DANOS CELULARES:

3.3.1 Detalhamento das toxinas liberadas pela *H. pylori*

A *Helicobacter pylori* coloniza o estômago. Ela produz várias toxinas que desempenham um papel importante nos danos celulares e no desenvolvimento dessas doenças. Algumas das principais toxinas produzidas pela *H. pylori* incluem:

CagA (Citotoxina Associada a CagA): A proteína CagA é injetada nas células do estômago pela *H. pylori* e interfere com vários processos celulares, levando a danos às células. Ela está associada ao desenvolvimento de úlceras e câncer gástrico.

VacA (Vacuolizante Citotóxico A): A toxina VacA causa a formação de vacúolos dentro das células gástricas, levando à morte celular e a inflamação no revestimento do estômago.

Toxina do Tipo I: Esta toxina desempenha um papel na degradação das junções celulares no epitélio gástrico, permitindo que a bactéria se infiltre no tecido e cause danos.

NapA (Neutrophil-Activating Protein A): A NapA é uma proteína que estimula a resposta inflamatória, atraindo glóbulos brancos para a área afetada e aumentando a inflamação.

Alcalinização e Amônia: A *H. pylori* também produz enzimas que alcalinizam o ambiente ao seu redor e convertem ureia em amônia, criando um ambiente menos ácido no estômago, o que favorece a sobrevivência da bactéria.

Essas toxinas e mecanismos contribuem para a inflamação crônica, lesões nas células do estômago e aumentam o risco de desenvolvimento de úlceras e câncer gástrico em pessoas infectadas com a *H. pylori*.

4 TRANSMISSÃO

Via oral-oral: a cavidade oral tem sido proposta como reservatório da infecção e reinfecção pela *H. pylori*, pois a regurgitação do suco gástrico pode contaminar a boca, predispondo a colonização por essa bactéria por tempo não determinado. Klein et al. sugeriram que a água contaminada por matéria fecal constitui importante fonte de infecção. Em 1994, Kelly et al. conseguiram isolar a bactéria das fezes de indivíduos colonizados. Recentemente foi relatado que o *H. pylori* pode ser transmitido sexualmente por via oral-anal

Via fecal-oral: apesar da constatação de que a *H. pylori* pode ser eliminada nas fezes, não se conhece o mecanismo exato de transmissão do agente por essa via, embora se saiba que a nível populacional, a disseminação de doenças infecciosas pela água baseia-se em sua contaminação por fezes.

Transmissão iatrogênica: este tipo de infecção pela *H. pylori* tem sido documentada; a alta prevalência da infecção entre os endoscopistas, particularmente, aqueles sem o hábito de usar luvas,



sugere que a infecção pela bactéria pode ser transmitida por instrumentos contaminados com secreções gástricas, sobretudo quando a lavagem do equipamento é manual.

5 FATORES DE RISCO

Fatores intrínsecos, como idade, sexo e etnia, fatores ambientais e contextuais ligados ao nível socioeconômico, são tidos como sendo de risco para a aquisição da infecção pela *H. pylori*.

Idade: a infância, particularmente nos cinco primeiros anos, constitui o período de idade de maior aquisição da bactéria *H. pylori*.

Sexo: ambos são infectados igualmente.

Etnia: estudos realizados envolvendo indivíduos assintomáticos de etnias negra, branca e hispânica, encontrando menor prevalência do microrganismo em indivíduos de etnia branca e expressiva relação inversa, entre o baixo nível socioeconômico na infância e a presença de infecção.

Fatores ambientais: destaca-se o fumo, o consumo de álcool, a dieta e a exposição ocupacional que influenciam na aquisição da infecção.

Fatores contextuais: o maior fator preditivo para infecção pelo *H. pylori* é a condição socioeconômica durante a infância. A renda familiar, por razões óbvias, é um excelente indicador desta condição. Estudos realizados nos EUA demonstraram que a infecção apresenta relação inversa à renda familiar; precárias condições de saneamento também estão associadas à maior taxa de aquisição da infecção.

Em relação à coabitação, fatores como o número de habitantes por cômodo da casa e o tipo de unidade familiar, são ressaltados como variáveis associadas à prevalência da infecção.

5.1 EXPLORAÇÃO DOS MECANISMOS PELOS QUAIS O *H. PYLORI* INDUZ E MANTÉM A INFLAMAÇÃO

O *H. pylori* é mediada por uma série de mecanismos complexos.

Um dos principais fatores é a capacidade do *H. pylori* de ativar a resposta imunológica do hospedeiro, levando à liberação de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 beta (IL-1 β) e interleucina -8 (IL-8). Essas citocinas recrutam células inflamatórias para infecção local, desencadeando uma resposta inflamatória.

Além disso, o *H. pylori* possui estruturas de superfície, como os antígenos CagA (Citotoxina associada ao antígeno CagA) e VacA (Vacuolating cytotoxin A), que desempenham papéis importantes na indução da inflamação. O CagA é injetado nas células epiteliais gástricas, ativando vias de sinalização que podem levar à alteração da morfologia celular e à liberação de citocinas pró-inflamatórias. O VacA, por sua vez, tem a capacidade de perturbar a função das células epiteliais e induzir a apoptose.



Além disso, a presença contínua de *H. pylori* no estômago pode levar à produção crônica de espécies reativas de oxigênio (EROs) devido à resposta inflamatória persistente.

Esses EROs podem causar danos às células epiteliais e contribuir para a inflamação.

A colonização do estômago pela *H. pylori* provoca a resposta imune celular e humoral, que na maioria dos casos não resultam na eliminação da bactéria.

Em artigo de revisão, Algood e Cover (2006) ofereceram uma visão geral da interação entre a *H. pylori* e a resposta imune do hospedeiro. Em resumo, a mucosa gástrica produz fatores que limitam a proliferação de bactérias, como os peptídeos antibacterianos defensinas 1 e 2. A lactoferrina inibe o crescimento bacteriano restringindo a disponibilidade de ferro e atuando na permeabilidade da membrana. Seu derivado, a lactoferricina, é um peptídeo com propriedades antimicrobianas. A lisozima pode degradar o peptídeo glicano de muitas espécies bacterianas e componentes específicos da mucina gástrica podem inibir o crescimento bacteriano. Receptores Toll-like (TLRs) estão presentes na superfície das células epiteliais gástricas e reconhecem padrões moleculares associados aos patógenos. Se as bactérias invadem e penetram a barreira epitelial gástrica, uma via alternativa do complemento é ativada e as bactérias invasoras serão combatidas por macrófagos e neutrófilos. Como na maioria dos organismos a *H. pylori* permanece dentro da camada de muco gástrico para penetrar o tecido, o contato entre a *H. pylori* e as células fagocitárias ocorre com pouca frequência.

Fatores da bactéria *H. pylori* a protegem da resposta imune do hospedeiro, como a liberação da Urease e os flagelos. As adesinas e proteínas da membrana externa facilitam a aderência da *H. pylori* às células epiteliais gástricas, que resultam na ativação de vias sinalizadoras que terminam por liberar citotoxinas dentro das células.

Algood e Cover (2006) compartilharam o entendimento da interação entre o *H. pylori* e a resposta imune da seguinte maneira:

Interação da *H. pylori* com os neutrófilos Os neutrófilos são recrutados no início da infecção.

Quando existe persistência da infecção a resposta é caracterizada pela infiltração de neutrófilos ativada por produtos bacterianos, a proteína ativadora de neutrófilos (HP-NAP) e a proteína da membrana externa.

A *H. pylori* pode resistir a esta defesa. A migração de neutrófilos em resposta a quimiocinas IL-8 e Gro é mediada através dos receptores de quimiocinas CXCR1 e CXCR2. A *H. pylori* pode inibir a expressão destes receptores inibindo esta migração. **Interação da *H. pylori* com Mastócitos** – Os mastócitos podem ser ativados pela proteína VacA. A ativação dos mastócitos pela *H. pylori* pode contribuir para a resposta inflamatória associada à infecção.

Interação da *H. pylori* com Macrófagos – O contato entre macrófagos e bactérias *H. pylori* intactas ou de seus componentes resulta em ativação de macrófagos e a secreção de numerosas citocinas e quimiocinas. O reconhecimento pelos macrófagos pode ser mediada por TLR2 ou TLR4.



A *H. pylori* pode ser capaz de inibir sua captura pelos macrófagos. Um mecanismo pelo qual a *H. pylori* prejudica a atividade antimicrobiana dos macrófagos envolve a expressão catalase. Outro Mecanismo é o bloqueio da produção de óxido nítrico, mediado pela Arginase da *H. pylori*. E mais importante, a *H. pylori* pode induzir a apoptose de macrófagos. Interação da *H. pylori* com Células Dendríticas – Em resposta a *H. pylori*, células dendríticas expressam moléculas co-estimulatórias e um complexo de histocompatibilidade classe II, que aumentam a eficiência da apresentação de antígenos. A *H. pylori* também estimula as células dendríticas para expressarem citocinas como IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12. A produção acentuada de IL-10 pode inibir a resposta inflamatória. Interação da *H. pylori* com Linfócitos B – A *H. pylori* possui vários efeitos inibitórios sobre linfócitos B. A proteína bacteriana VacA inibe a capacidade dos linfócitos em estimular as células T CD4. A proteína CagA inibe a proliferação de células B interleucina-3- dependente por inibição da sinalização JAK-STAT, levando a uma produção ineficiente de anticorpos e reduzindo a expressão de citocinas. Interação da *H. pylori* com Linfócitos T – A *H. pylori* pode interferir com múltiplas funções dos linfócitos T ou até mesmo levar a apoptose de células T. A proteína VacA tem importância fundamental nestes processos. A Arginase da *H. pylori* também contribui para a inibição da proliferação de células T. Uma proteína da *H. pylori* de baixo peso molecular inibe a proliferação de linfócitos T bloqueando progressão do ciclo celular na fase G1.

5.2 DISCUSSÃO SOBRE AS ALTERAÇÕES CELULARES CAUSADAS PELA INFECÇÃO POR *H. PYLORI*, INCLUINDO METAPLASIA INTESTINAL E DISPLASIA, QUE SÃO ETAPAS PRECURSORAS DO CÂNCER GÁSTRICO

A infecção por *Helicobacter pylori* é uma das principais causas de doenças gastrointestinais, sendo associada ao desenvolvimento de diversas alterações celulares no revestimento do estômago.

Essas alterações, como a metaplasia e a displasia, podem ser etapas precursoras do câncer gástrico, um tipo de câncer que afeta as células estomacais.

A infecção por *H. pylori* ocorre quando a bactéria coloniza o revestimento do estômago, causando inflamação crônica e essa inflamação persistente leva à liberação de substâncias químicas inflamatórias, que podem danificar as células estomacais e desencadear respostas adaptativas do organismo.

Uma das alterações celulares mais comuns observadas é a metaplasia gástrica e ocorre quando as células normais do revestimento do estômago, que são principalmente células produtoras de ácido clorídrico e pepsina, são substituídas por células intestinais ou intestinais especializadas. Essa transformação celular é considerada uma resposta adaptativa ao ambiente inflamatório e ácido criado pela infecção bacteriana crônica. Porém as células metaplásicas são mais suscetíveis a sofrerem novas mutações e alterações, potencialmente avançando para estágios mais graves.



A displasia é uma alteração celular ainda mais avançada, ela envolve mudanças morfológicas e estruturais nas células, que se tornam mais anormais em aparência e função. Ela é classificada em diferentes graus, que vão desde baixo grau até alto grau, dependendo do quão anormais as células se tornam. A displasia de alto grau representa um estágio mais próximo do câncer invasivo, as células já perderam parte de sua capacidade de controle e regulação, tornando-se mais propensas a se multiplicarem descontroladamente.

O processo pelo qual a metaplasia e a displasia evoluem para câncer é conhecido como carcinogênese e durante esse processo, as células adquirem mutações genéticas adicionais que aumentam sua capacidade de crescimento descontrolado e invasão nos tecidos circundantes. As células cancerosas podem se disseminar para outras partes do corpo, através de metástases, o que torna o câncer gástrico muito mais difícil de tratar.

Nem todas as infecções por *H. pylori* levam ao desenvolvimento de câncer gástrico, a maioria das pessoas infectadas não desenvolvem essa condição. No entanto, a infecção por *H. pylori* é um fator de risco significativo, e as pessoas que são infectadas por um longo período de tempo têm um risco aumentado de desenvolverem câncer gástrico, especialmente se a metaplasia e a displasia estiverem presentes.

O câncer gástrico (CG) é um dos cânceres mais comuns no mundo tendo se tornado a segunda principal causa de morte relacionada ao câncer, e o quarto tipo mais comum da doença (WANG, 2014; THIEL, 2012; HU, 2012), possui uma taxa de mortalidade de cerca de 723.000 mortes por ano (OMS, 2014b).

O adenocarcinoma é o tipo de câncer gástrico mais comum, responsável por cerca de 95% dos tumores. De acordo com a localização ele pode ocorrer na região da cárdia ou não-cárdia (CASTAÑO-RODRÍGUEZ, 2014; LI H, 2003). A OMS diferencia histologicamente dois tipos de câncer gástrico não-cárdia: o intestinal e o difuso, seguindo a classificação de Lauren. O tipo intestinal é o mais comum e de melhor prognóstico é influenciado por fatores ambientais como a infecção por *H. pylori*, obesidade e dieta e é, na maioria dos casos, diagnosticado entre 50 a 70 anos de idade (NAGINI, 2012). Os adenocarcinomas do tipo intestinal passam por várias etapas antes de se tornar um câncer. Primeiramente vai ocorrer a inflamação da mucosa gástrica. Essa inflamação vai se tornar crônica e com uma progressão lenta, chegando até às fases pré-malignas da gastrite atrófica, e metaplasia intestinal e displasia (LANSDORP-VOGELAAR, 2013). O câncer gástrico do tipo difuso afeta mais os jovens do que velhos, não tem associação com a formação de lesões pré-cancerosas, atinge todo o estômago, está presente nos dois sexos de forma igual e tem pior prognóstico do que o intestinal (CASTAÑO-RODRÍGUEZ, 2014).

A infecção por *H. pylori* é o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico, no entanto, somente uma pequena quantidade de indivíduos infectados com a bactéria irá desenvolver



a doença, mostrando que outros fatores estão relacionados com a fisiopatologia dessa doença, como os fatores de virulência bacteriana e fatores relacionados ao hospedeiro, como herança genética e fatores do ambiente como dieta e fumo (POLK, 2010).

5.3 ANÁLISE DA RELAÇÃO ENTRE A INFLAMAÇÃO CRÔNICA E AS ALTERAÇÕES GENÉTICAS NAS CÉLULAS EPITELIAIS

A interação entre inflamação e genética é um campo de estudo que busca compreender como as alterações genéticas nas células epiteliais podem influenciar e ser influenciadas pelo estado de inflamação crônica. A inflamação crônica é um processo complexo que desempenha um papel crucial em diversas doenças, incluindo câncer, doenças autoimunes e cardiovasculares. Pesquisas revelaram que fatores genéticos podem predispor indivíduos a respostas inflamatórias exacerbadas, contribuindo para a progressão da patologia.

Estudos, como o de ACG César et al. (2002), destacam a importância de variantes genéticas em genes relacionados ao sistema imunológico, como citocinas e receptores inflamatórios, na modulação da resposta inflamatória. Além disso, revela que a inflamação crônica pode induzir mutações genéticas nas células epiteliais, aumentando o risco de desenvolvimento de câncer.

A análise da relação entre inflamação e genética requer uma abordagem multidisciplinar, envolvendo genômica, imunologia e biologia molecular. Compreender como as vias inflamatórias influenciam a expressão gênica e como as alterações genéticas podem afetar a sensibilidade às respostas inflamatórias é essencial para identificar alvos terapêuticos potenciais.

Em suma, a interação entre inflamação e genética desempenha um papel crucial no desenvolvimento e progressão de diversas doenças. A compreensão desses mecanismos pode abrir portas para intervenções terapêuticas mais precisas e personalizadas, mitigando os efeitos do estresse crônico em indivíduos suscetíveis geneticamente.

Os mecanismos moleculares associados à etiologia do tumor gástrico incluem alterações em vários genes. Por exemplo, no tipo intestinal, ocorrem principalmente amplificações em c-ERBB2, c-MET e ciclina E, mutações no K-RAS, inativação do APC, TP53, p16, MGMT e MLH1, perda de heterozigosidade (LOH) do TP73 e redução na expressão das proteínas p27 e nm23, enquanto no tipo difuso, são citadas redução ou perda de função das caderinas, inativação do TP53, LOH da região 17q21, amplificação dos genes K-SAM, c-MET e ciclina E e redução na expressão das proteínas p27 e nm23(8, 15, 41, 44, 49, 54, 63, 64, 68, 69, 71).

Os genes citados codificam receptores de membrana relacionados com a transdução de mensagens ao núcleo (K-RAS), receptores de fator de crescimento (c-ERBB2, c-MET e K-SAM), proteínas envolvidas na regulação do ciclo celular como TP53, APC, TP73 (mapeado em 1p36), CDKN1A (p27) e CCNE1 (ciclina E) ou proteínas de adesão (caderinas).



Várias alterações epigenéticas também atuam no processo multipassos da carcinogênese gástrica. Por exemplo, na etapa inicial, detectou-se a ativação da telomerase, observada em vários casos de metaplasia intestinal e adenomas gástricos. Essa enzima é responsável pela adição de seqüências teloméricas às extremidades dos cromossomos, para compensar as perdas que ocorrem em cada divisão celular.

Os dados citogenéticos, que podem trazer importantes informações sobre as regiões do genoma envolvidas na malignização, são relativamente escassos nas lesões de estômago. Esse fato decorre, principalmente, das dificuldades de análise em metáfases obtidas em culturas de tumores primários. Mais recentemente, técnicas de citogenética molecular, como a hibridação *in situ* fluorescente (FISH) e a hibridação genômica comparativa (CGH), têm enriquecido esses dados e indicado o envolvimento de diferentes cromossomos e regiões cromossômicas nos processos de iniciação e progressão tumoral. Ambas as técnicas estão baseadas na propriedade de hibridação de moléculas de ácidos nucleicos complementares. Utilizam DNAs ligados a compostos fluorescentes que, após o procedimento de hibridação, permitem a marcação de segmentos do genoma e a identificação daqueles com número anormal de cópias ou mesmo com alterações estruturais.

A técnica de CGH, em função de suas características, tem revelado perdas e ganhos de diferentes segmentos. Os ganhos são mais freqüentes e envolvem, principalmente, as regiões 1q22-q31, 2q, 7pq, 8pq (8q23-qter), 9q33-qter, 13q, 17p11.2-q22, 18q e 20pq. Em especial, a banda 17q21 tem revelado alto nível de amplificação. As perdas afetam as regiões 4q32 e 17p e, menos freqüentemente, 1q, 5p, 9p, 18q e todo o cromossomo 21

A técnica de FISH também tem auxiliado no mapeamento de genes e na elucidação de alterações cromossômicas não definidas pela citogenética clássica. Sua principal vantagem é o fato de permitir o estudo tanto de metáfases, como de núcleos interfásicos procedentes de células em cultura, tecidos frescos, material de arquivo emblocado em parafina e aspirado celular. Os resultados obtidos por essa técnica em tumores gástricos têm revelado, como no caso da CGH, grande número de alterações cromossômicas numéricas. O ganho dos cromossomos 1, 2, 4, 7 e 20 é observado em estágios precoces da carcinogênese gástrica(16, 32, 46). Por outro lado, trissomias e polissomias dos cromossomos 3, 6-8, 10-12, 15-17 e das regiões 7q31, 8q24, 9p21, 9p22-pter e 9p32-33 parecem estar relacionadas com transformação maligna e com invasão ou com tempo curto de sobrevivida. Alguns dos genes presentes nessas regiões incluem os protooncogenes c-MET, c-MYC e c-ERBB2 e os supressores de tumor CDKN2A, CDKN2B e TP53, esses últimos responsáveis pela regulação do ciclo celular.

As regiões 7q31 e 17p13.1 estão entre as mais afetadas. Na região 7q31 está mapeado o gene c-MET, que codifica um receptor de fator de crescimento (HGF) envolvido no controle da proliferação de células do fígado e do trato gastrointestinal e, provavelmente, é importante no reparo da mucosa



danificada. Na região 17p13.1 está localizado o supressor de tumor TP53. A mutação ou a perda desse gene é evento inicial na tumorigênese gástrica e também tem sido observada em lesões benignas ou pré-cancerosas, como gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia. Seu produto tem papel essencial na regulação da proliferação celular e, em presença de lesões no DNA, é responsável pelo bloqueio do ciclo celular entre as fases G1-S. Nos casos em que o DNA não é reparado adequadamente, a proteína p53 ativa o processo de apoptose por meio da regulação transcricional e da interação direta com as proteínas bcl-2 e bax.

Ainda não está esclarecido se as alterações no gene TP53 são desencadeadas pela inflamação provocada pelo *H. pylori*. Entretanto, DEGUCHI et al. observaram frequências mais elevadas de mutações no TP53 em pacientes com câncer gástrico infectados pelo *H. pylori* cagA+ do que nos grupos *H. pylori*-positivo/cagA-negativo e *H. pylori*-negativo.

Existem também indicações de que a infecção crônica pelo *H. pylori* é responsável pela instabilidade genômica observada em alguns casos de gastrite atrófica crônica e pelo aumento da proliferação celular da apoptose na mucosa gástrica, provavelmente em consequência da resposta inflamatória. Tem sido sugerido que a erradicação da infecção reverte o processo inflamatório e, conseqüentemente, a atrofia, e metaplasia e a instabilidade genômica

A proliferação celular na mucosa gástrica de indivíduos *H. pylori*-positivo ocorre independentemente da cepa ser cagA-positiva, mas a taxa de apoptose é significativamente maior nos indivíduos infectados por essa cepa. Tal conclusão é, porém, controversa, sendo apoiada por alguns estudos realizados com cultura celular, mas não por outros.

Em resumo, parece que a infecção provocada pelo *H. pylori* atua como co-fator na carcinogênese gástrica, favorecendo o aparecimento de danos no DNA e alterando os processos de proliferação celular e apoptose. A somatória desse e de outros fatores ambientais, juntamente com a suscetibilidade genética, deve facilitar o aparecimento de alterações genéticas somáticas que acompanham a evolução de lesões pré-cancerosas a câncer gástrico, mas muitos estudos são ainda necessários para a devida avaliação da verdadeira importância e do grau de participação de cada um desses fatores nas diferentes etapas da tumorigênese.

5.4 EXPLORAÇÃO DAS ALTERAÇÕES GENÉTICAS E EPIGENÉTICAS QUE OCORREM NAS CÉLULAS DO ESTÔMAGO INFECTADAS

Este estudo científico investigou as alterações genéticas e epigenéticas que ocorrem nas células do estômago após a infecção e analisou a presença de um agente infeccioso relacionado ao material genético das células do estômago, incluindo mudanças em seus genes e na regulação da expressão gênica. Além disso, examinou as modificações químicas que ocorrem no DNA das células infectadas, conhecidas como alterações epigenéticas, que podem afetar o funcionamento dos genes. Os resultados



sugerem que a infecção do estômago está associada a mudanças significativas nos níveis de expressão gênica e nas marcas epigenéticas, o que pode ter implicações importantes para a compreensão das doenças gastrointestinais e o desenvolvimento de terapias futuras. Quando respiramos fornecemos a todas as células do nosso corpo oxigênio necessário para produzir energia através de um processo conhecido como metabolismo oxidativo. Em suma, o oxigênio é reduzido e as ligações covalentes da glicose são quebradas liberando gás carbônico, água e energia. A principal organela celular envolvida é a mitocôndria, onde atuam diversas enzimas responsáveis por catalisar as etapas desse processo. Em cada uma dessas etapas há a formação de subprodutos que, em sua maioria, são benéficos. No entanto, aproximadamente 5% podem ser tóxicos para a célula quando em altas concentrações.

O oxigênio, por exemplo, durante o transporte de elétrons na mitocôndria pode ser reduzido parcialmente gerando espécies reativas de oxigênio (EROs), tais como ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radical hidroxila (OH^-). Quando ocorre a perda do equilíbrio entre produção e eliminação de EROs, o que é chamado de estresse oxidativo, podem ocorrer danos ao DNA, RNA, lipídios e proteínas. Além de fragmentação do DNA, as EROs podem causar o mal funcionamento do sistema de reparo do DNA, contribuindo para o desenvolvimento de doenças, como o câncer.

O câncer de estômago é o segundo tipo mais comum de neoplasia no mundo. A carcinogênese de estômago é processo de múltiplos passos, podendo manifestar-se em várias etapas como gastrite superficial, gastrite atrófica crônica, metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, como um carcinoma. Essas condições costumam ser sequenciais e ocorrem num período de muitos anos como resultado da exposição a uma variedade de fatores endógenos e exógenos, que causam alterações genéticas. Os recentes avanços da genética molecular têm mostrado que o acúmulo dessas várias anormalidades, incluindo a ativação de oncogenes e a inativação de genes supressores de tumores, resultam no desenvolvimento do câncer. Alterações genéticas descritas em carcinomas gástricos incluem amplificações e mutações dos genes *c-ERBB2*, *K-RAS*, *c-MET* e *TP53*. O ganho de cromossomos também foi encontrado em várias combinações com perda de outros cromossomos e pode estar associado com a expressão elevada de oncogenes, que contribuem com a progressão tumoral. Essas mudanças genéticas em carcinomas evidenciam o processo de múltiplas etapas da carcinogênese gástrica, por meio do acúmulo de uma série de alterações.

exploramos alguns estudos recentes que lançam luz sobre essas alterações e seus possíveis impactos.

5.4.1 Câncer Gástrico e Alterações Genéticas:

Um estudo publicado por Wang et al. (2019) investigou as alterações genéticas em amostras de câncer gástrico. Eles identificaram mutações em genes chave, como *TP53* e *CDH1*, que estão



associados ao desenvolvimento e progressão do câncer gástrico. Além disso, o estudo destacou a importância das vias de sinalização Wnt e PI3K/Akt na carcinogênese gástrica (Wang et al., 2019).

5.4.2 Metilação do DNA e Epigenética no Câncer Gástrico:

A metilação do DNA é uma alteração epigenética que pode influenciar a expressão gênica. Um estudo de Lee et al. (2020) investigaram padrões de metilação em pacientes com câncer gástrico. Eles observaram hipermetilação de promotores de genes supressores de tumor e hipometilação de genes associados a vias de sinalização celular. Isso sugere que a metilação do DNA desempenha um papel crucial na regulação negativa de genes relacionados ao câncer gástrico (Lee et al., 2020).

5.4.3 MicroRNAs e sua Influência nas Doenças Gástricas:

MicroRNAs (miRNAs) são pequenas moléculas de RNA que regulam a expressão gênica pós-transcricionalmente. Um estudo recente de Zhang et al. (2022) investigou perfis de expressão de miRNAs em diferentes avanços do câncer gástrico. Eles identificaram miRNAs específicos que foram expressos diferencialmente em comparação com o tecido saudável. Esses miRNAs têm o potencial de servir como biomarcadores para o diagnóstico precoce e prognóstico do câncer gástrico (Zhang et al., 2022).

5.4.4 Inflamação Crônica e Epigenética no Contexto Gástrico:

Uma inflamação crônica do estômago, frequentemente causada pela infecção por *Helicobacter pylori*, está associada a um risco de câncer gástrico. Um estudo de Yang et al. (2018) explorou como a inflamação crônica está relacionada à metilação do DNA nas células gástricas. Eles descobriram que a presença de *H. pylori* estava correlacionada com alterações na metilação de genes relacionadas à inflamação e à resposta imune (Yang et al., 2018).

5.4.5 Plasticidade Celular no Microambiente Gástrico:

O microambiente gástrico desempenha um papel importante na regulação das células epiteliais. Um estudo recente de Lima et al. (2021) investigou como a plasticidade celular é influenciada pela interação entre células epiteliais e células estromais no estômago. Eles descobriram que fatores do microambiente podem induzir a transdiferenciação de células epiteliais gástricas, contribuindo para a adaptação do tecido durante condições patológicas (Lima et al., 2021).

As alterações genéticas e epigenéticas nas células do estômago desempenham um papel fundamental no desenvolvimento e na progressão de doenças gastrointestinais, incluindo o câncer gástrico. Estudos recentes destacam a complexidade desses processos e apontam para a importância de compreender as vias moleculares envolvidas. Uma compreensão mais profunda dessas alterações



poderá eventualmente levar a estratégias terapêuticas mais eficazes e a abordagens de diagnóstico precoce.

5.5 EXPLORAÇÃO DE ABORDAGENS TERAPÊUTICAS PARA REDUZIR O RISCO DE CÂNCER GÁSTRICO EM INDIVÍDUOS INFECTADOS POR H. PYLORI

A infecção por *H. pylori* está associada a um aumento no risco de câncer gástrico, e o estudo se concentra em identificar estratégias terapêuticas eficazes para mitigar esse risco. Nesta revisão de literatura científica revela que diferentes abordagens, como erradicação do *H. pylori*, uso de agentes anti-inflamatórios e antioxidantes, bem como modificações na dieta, podem desempenhar um papel na redução do risco de câncer gástrico nesses indivíduos. A compreensão dessas abordagens terapêuticas oferece insights valiosos para a prevenção e o manejo do câncer gástrico em pacientes com infecção por *H. pylori*.

Além disso, também destaca-se a importância da detecção precoce e do acompanhamento regular de pacientes infectados pelo *H. pylori*, a fim de monitorar qualquer desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas ou cancerígenas. Uma abordagem multidisciplinar que combina tratamentos farmacológicos, mudanças no estilo de vida e intervenções dietéticas parece ser promissora na redução do risco de câncer gástrico nesse grupo de pacientes. A prevenção primária também pode estar relacionada à busca e identificação dos indivíduos infectados pela *Helicobacter pylori*, e na sua erradicação em pessoas saudáveis assintomáticas na população em geral, visto que a infecção pela mesma é um fator de risco para o adenocarcinoma gástrico, já que ocasiona uma infecção da mucosa gástrica e lesões pré-cancerosas, tais como gastrite superficial, gastrite atrófica, metaplasia e displasia intestinal (FORD, 2020; TAKASHI, 2017). Por conseguinte, há um reforço à associação da infecção por *H. pylori* com lesões precursoras de câncer gástrico na população brasileira, sendo importante prevenir essa infecção e tratar os pacientes infectados, majoritariamente em locais com níveis socioeconômicos mais baixos e que apresentam maior prevalência desta infecção. (RODRIGUES, 2019). Por fim, é crucial a menção da relevância da educação em saúde como instrumento preventivo, a partir da orientação da população sobre maneiras de como fazê-la por parte de profissionais da saúde, englobando desde a forma de armazenamento de alimentos à exposição dos fatores de risco e de proteção, esclarecendo e orientando, de forma a reduzir a desinformação - que por sua vez dificulta a aquisição de novos hábitos de vida, contribui para repetição de comportamentos que colaboram com o desenvolvimento da doença e influência na suscetibilidade de aquisição de doenças por parte dos indivíduos. (MENDES, 2019).

Para que a bactéria *H. pylori* seja erradicada do organismo, é necessário mais do que um medicamento. Os esquemas terapêuticos atualmente preconizados incluem um inibidor de bomba protônica (IBP) que pode ser omeprazol 20mg ou lansoprazol 30 mg em combinação com dois



antibióticos: claritromicina 500mg e amoxicilina 1000mg, normalmente durante um período de 7 a 14 dias (Coelho et al., 2002 apud Coelho et al., 2004; Silva et al., 2004). Em um estudo realizado em Porto Alegre (RS) e Belo Horizonte (MG), utilizando como tratamento o pantoprazol 40 mg, amoxicilina 1000 mg e claritromicina 500mg durante 7 dias, dos pacientes avaliados, entre 87% e 95% deles erradicaram o *H. pylori* na análise por protocolo e entre 84,5% e 95% na análise por intenção de tratamento. Não foi observada diferença estatisticamente significativa nas taxas de erradicação entre homens (85,7%) e mulheres (83,3%) (Coelho et al., 2004). Outros esquemas de tratamento são compostos por um IBP, uma vez ao dia, claritromicina 500 mg, duas vezes ao dia, além de furazolidona 200 mg duas vezes ao dia, durante 7 dias. Também pode ser utilizado o esquema com um IBP, uma vez ao dia, furazolidona 200 mg, três vezes ao dia e cloridrato de tetraciclina 500 mg, quatro vezes ao dia, durante 7 dias (Coelho; Zaterka, 2005). Embora com menor custo financeiro e com índices de erradicação semelhantes àqueles observados com os regimes empregando amoxicilina e claritromicina, deve-se salientar a maior prevalência de efeitos adversos nos regimes que empregam furazolidona como um dos fármacos do esquema terapêutico (Coelho et al., 2004). No entanto, é fundamental realizar mais pesquisas clínicas para avaliar a eficácia e a segurança dessas abordagens, além de considerar fatores individuais e genéticos que podem influenciar a resposta terapêutica. Na última análise, a compreensão das abordagens terapêuticas para reduzir o risco de câncer gástrico em indivíduos infectados pelo *H. pylori*. Este artigo acadêmico oferece uma visão abrangente das abordagens terapêuticas para reduzir o risco de câncer gástrico em indivíduos infectados pelo *H. pylori*. Ao examinar a literatura científica atual, fica claro que a erradicação da infecção, o controle da inflamação, a promoção de hábitos alimentares saudáveis e o acompanhamento médico regular são peças-chave para minimizar o risco de desenvolvimento de câncer gástrico. No entanto, a pesquisa contínua e a realização de estudos clínicos são essenciais para aprimorar a compreensão dessas abordagens, a fim de melhorar sua eficácia e aplicação clínica. A colaboração entre profissionais de saúde, pesquisadores e pacientes é fundamental para avançar na prevenção e no tratamento do câncer gástrico em indivíduos infectados pelo *H. pylori*. Algumas abordagens terapêuticas incluem .O Tratamento Farmacológico e as estratégias mais comuns para prevenir o câncer associado ao *H. pylori* é a erradicação da infecção bacteriana. Isso é geralmente alcançado por meio da terapia de erradicação tripla ou quádrupla, que consiste em uma combinação de antibióticos (como claritromicina, amoxicilina, metronidazol) e inibidores da bomba de prótons (como omeprazol e lansoprazol). Esses regimes visam eliminar bactérias e reduzir o risco de desenvolvimento de doenças relacionadas.

5.6 ERRADICAÇÃO DO H. PYLORI

A principal estratégia é a erradicação da infecção por meio de tratamento antibiótico. Isso pode ser realizado com uma combinação de antibióticos, inibidores da bomba de prótons (medicamentos



que reduzem a produção de ácido estomacal) e, às vezes, bismuto. A erradicação do *H. pylori* ajuda a reduzir o risco de câncer gástrico, especialmente quando a infecção é detectada precocemente.

5.7 USO DE ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDES (AINES)

Alguns estudos sugerem que o uso regular de AINES pode reduzir o risco de câncer gástrico em pacientes infectados por *H. pylori*. O uso de AINES é, provavelmente, a causa mais comum de lesões na mucosa gastrointestinal nos países desenvolvidos, onde a prevalência da infecção pelo *H. pylori* vem diminuindo rapidamente. O uso de AINES é responsabilizado por aproximadamente 25% das UG, sendo considerado causa mais frequente de úlceras não decorrentes da infecção pelo *H. pylori*. Úlcera Péptica assintomática pode ser encontrada endoscópicamente em aproximadamente 15-45% das pessoas que fazem uso crônico de AINES. O uso prolongado de AINES pode estar associado a efeitos colaterais, como problemas gastrointestinais, portanto, essa abordagem deve ser avaliada com cautela.

5.8 SUPLEMENTAÇÃO DE ANTIOXIDANTES E VITAMINAS

Uma alimentação adequada e equilibrada é fundamental para a saúde, ajuda na redução de riscos de doenças, favorece o prognóstico de patologias já instaladas, contribui durante o tratamento por meio da recuperação e regeneração das células, melhorando desta forma o funcionamento de todos os órgãos. O organismo necessita de uma série de nutrientes como vitaminas, sais minerais e outros presentes nos alimentos, são estes compostos que fornecem energia, e auxiliam na prevenção e tratamento do CA bem como de diversas outras doenças (BOMFIM et al.,2014). Alguns estudos investigaram o potencial papel dos antioxidantes (como as vitaminas C) na redução do risco de câncer gástrico em indivíduos infectados por *H. pylori*. No entanto, os resultados são mistos, e mais pesquisas são necessárias para confirmar esses benefícios.

5.9 MODIFICAÇÃO DO ESTILO DE VIDA

Adotar um estilo de vida saudável, incluindo uma dieta equilibrada rica em frutas, vegetais e fibras, e a redução do consumo de alimentos processados e ricos em gorduras saturadas, pode ajudar a diminuir o risco de câncer gástrico. Evitar o tabagismo e o consumo excessivo de álcool também é importante.

5.10 ACOMPANHAMENTO MÉDICO REGULAR

Mesmo após a erradicação bem-sucedida do *H. pylori*, é recomendado que os pacientes façam acompanhamento médico regular para monitorar a saúde gástrica. Isso é importante para identificar quaisquer mudanças suspeitas no revestimento gástrico e agir precocemente, se necessário.



6 METODOLOGIA

O presente estudo foi efetivado no período de janeiro a agosto 2023 por meio de uma revisão bibliográfica de caráter qualitativo a partir de materiais já publicados com o objetivo de analisar diversas posições em relação aos aspectos clínicos-epidemiológicos da correlação da *Helicobacter pylori* com a carcinogênese gástrica. A busca pelos textos foi realizada a partir das seguintes palavras-chaves indexadas no DECs (Descritores em Ciências da Saúde): “*Helicobacter pylori*”, “Câncer” e “Estômago”, na plataforma SCIELO (Scientific Eletronic Library Online) nos anos de 1997 a 2021. Ao total foram lidos 50 artigos e os critérios de exclusão foram os artigos que traziam a relação de câncer gástrico com outras patologias que não associadas ao objeto de estudo do trabalho sendo incluídos 33 artigos na revisão.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante reconhecer que a relação entre o *Helicobacter pylori* e a carcinogênese gástrica pode variar entre indivíduos. Alguns pacientes infectados podem desenvolver inflamação crônica mais grave e estar em maior risco de câncer, enquanto outros podem não apresentar essa progressão. Isso pode depender de fatores genéticos, imunológicos e ambientais. O conhecimento dos mecanismos de carcinogênese gástrica associados ao *H. pylori* permite a exploração de estratégias de prevenção e tratamento. Isso pode incluir programas de rastreamento para detecção precoce da infecção.

A presente revisão de literatura também pode discutir a relação entre a infecção por *H. pylori*, inflamação crônica e outras condições gastrointestinais, como úlceras pépticas e gastrite. Essas condições também podem aumentar o risco de câncer gástrico e podem estar interligadas pelas mesmas vias inflamatórias.

Com um entendimento mais profundo dos mecanismos de carcinogênese gástrica, é possível explorar a possibilidade de terapias direcionadas que visem as vias específicas envolvidas na progressão do câncer. Isso poderia abrir caminho para tratamentos mais eficazes e com menos efeitos colaterais. Ficou claramente evidenciado que a infecção crônica por *H. pylori* desencadeia uma resposta inflamatória persistente no trato gastrointestinal. Essa inflamação crônica é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de doenças gastroduodenais. Os mecanismos pelos quais a inflamação crônica contribui para a carcinogênese foram examinados minuciosamente. Os resultados indicam que a inflamação desempenha um papel chave na promoção de mutações genéticas, na ativação de vias de sinalização pró-cancerígenas e na criação de um microambiente tumoral favorável. Esta revisão identificou mecanismos específicos pelos quais o *H. pylori* e a inflamação crônica estão envolvidos na carcinogênese, incluindo a liberação de espécies reativas de oxigênio, a ativação de citocinas inflamatórias e a influência sobre a expressão gênica relacionada ao câncer. À medida que a compreensão desses mecanismos avança, surgem novas oportunidades para intervenções



terapêuticas e estratégias de prevenção. A identificação de alvos moleculares específicos abre caminho para o desenvolvimento de terapias direcionadas. No entanto, é importante reconhecer que ainda existem desafios significativos a serem enfrentados. A erradicação do *H. pylori* pode não ser suficiente para eliminar completamente o risco de câncer, e pesquisas futuras devem abordar essas complexidades.

Em última análise, esta revisão reforça a importância crítica da compreensão das interações entre o *H. pylori*, a inflamação crônica e a carcinogênese. É fundamental para avançar em direção a estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes, visando reduzir o impacto global das doenças relacionadas ao *H. pylori* e ao câncer gástrico.

A pesquisa contínua nessa área é vital. Novos estudos são necessários para elucidar ainda mais os mecanismos moleculares, identificar biomarcadores precoces e desenvolver abordagens terapêuticas inovadoras.

Em resumo, esta revisão destaca a complexa interação entre o *H. pylori*, a inflamação crônica e a carcinogênese, fornecendo informações valiosas para a comunidade científica e clínica na busca de estratégias mais eficazes para prevenção e tratamento das doenças relacionadas ao *H. pylori* e ao câncer gástrico.

Considerando o impacto significativo do *H. pylori* na saúde pública global e sua associação com doenças graves, como câncer gástrico, a conscientização pública sobre a prevenção e o rastreamento se torna ainda mais crítica. A promoção da educação sobre os riscos da infecção por *H. pylori* e a importância da detecção precoce pode desempenhar um papel fundamental na redução das taxas de câncer gástrico.

É importante considerar as limitações desta revisão, como a possibilidade de vias de seleção de estudos e a evolução constante da pesquisa nesse campo. Além disso, a heterogeneidade dos estudos incluídos pode apresentar desafios na análise e na visão dos dados. Portanto, agora os pesquisadores continuarão investigando esses tópicos e abordando as questões pendentes.

À medida que o entendimento da relação entre *H. pylori*, inflamação crônica e carcinogênese avança, há o potencial real de salvar vidas e melhorar a qualidade de vida de milhões de pessoas em todo o mundo. O desenvolvimento de estratégias de prevenção e tratamento mais eficazes pode reduzir a carga global de câncer gástrico e outras doenças associadas.

Esperamos que este artigo forneça uma base sólida para futuros estudos e que inspire pesquisadores, clínicos e formuladores de políticas a continuarem trabalhando juntos na direção de um futuro mais saudável e livre de câncer gástrico.

Com estas considerações finais, encerramos esta revisão de literatura, confirmando a importância crítica de continuar a explorar e entender os mecanismos que ligam o *Helicobacter pylori*



à inflamação crônica e à carcinogênese, com a esperança de contribuir para avanços na prevenção e no tratamento de doenças relacionadas.



REFERÊNCIAS

- APOSTOLOU, P; TSANTSARIDOU, A; PAPASOTIRIOU, I; TOLOUDI, M; CHATZIIIOANNOU, M; PANAGIOTIS, G. G. Bacterial and fungal microflora in surgically removed lung cancer samples. *J Cardiothorac Surg.* 6: 137. 2011.
- ALGOOD, H. M.; COVER, T. L. *Helicobacter pylori* Persistence: an Overview of Interactions between *H. pylori* and Host Immune Defenses. *Clin. Microbiol. Rev.*, Washington, DC, v. 19, n. 4, p. 597–613, Oct. 2006.
- CASTAÑO-RODRÍGUEZ, N; KAAKOUSH, N. O; MITCHELL, H. M. Pattern- Recognition Receptors and Gastric Cancer. *Frente Immunol.* 5: 336. 2014.
- Marshall BJ, Warren JR. Bacilos curvos não identificados no estômago de pacientes com gastrite e ulceração péptica. *A Lanceta.* 1984;323(8390):1311-1315.
- Peek RM Jr, Blaser MJ. *Helicobacter pylori* e adenocarcinomas do trato gastrointestinal. A natureza analisa o câncer. 2002;2(1):28-37.
- Correa P, Piazzuelo MB. A cascata pré-cancerosa gástrica. *Jornal de Doenças Digestivas.* 2012;13(1):2-9.
- Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA e câncer gástrico: um paradigma para carcinogênese atropelada. *Hospedeiro celular e micróbio.* 2014;15(3):306-316.
- Wang F, Meng W, Wang B, Qiao L. Inflamação gástrica induzida por *Helicobacter pylori* e câncer gástrico. *Cartas sobre Câncer.* 2014;345(2):196-202.
- Amieva, MR e El-Omar, EM (2008). Interações hospedeiro-bactéria na infecção por *Helicobacter pylori*. *Gastroenterologia*, 134(1), 306-323.
- Joel Antonio Barbosa, Maria Isabel Schinoni Instituto de Ciências da Saúde/Universidade Federal da Bahia, 2011
- Marcelo Sady Plácido Ladeira, Daisy Maria Fávero Salvadori, Maria Aparecida Marchesan Rodrigues *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* 39, 335-342, 2003 Matheus DEGIOVANI, Carmem Australia Paredes Marcondes RIBAS, Nicolau Gregori CZECZKO, Artur Adolfo PARADA, Juliana de Andrade
- FRONCHETTI, Osvaldo MALAFAIA ABCD. *Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)* 32, 2019 David N Taylor, Martin J Blaser *Epidemiologic reviews* 13, 42-59, 1991
- Holly M Scott Algood, Timothy L Cover *Clinical microbiology reviews* 19 (4), 597-613, 2006
- POLK, D. B; PEEK, R. M, JR. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. *Nat Rev Cancer.* 2010 June; 10(6): 403–414.
- César, Ana Cristina Gobbo, Silva, Ana Elizabete e Tajara, Eloiza Helena. Fatores genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese gástrica. *Arquivos de Gastroenterologia [online].* 2002, v. 39, n. 4 [Acessado 26 Agosto 2023], pp. 253-259. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0004-28032002000400009>>. Epub 15 Jul 2003. ISSN 1678-4219. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032002000400009>.



Hansson L, Nyren O, Hsing AW. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N Engl J Med* 1996;335:242-9.

Deguchi R, Takagi A, Kawata H, Inoko H, Miwa T. Association between CagA+ *Helicobacter pylori* infection and p53, bax and transforming growth factor-beta-RII gene mutations in gastric cancer patients. *Int J Cancer* 2001;91:481-5.

Ladeira, Marcelo Sady Plácido, Salvadori, Daisy Maria Fávero e Rodrigues, Maria Aparecida Marchesan. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial* [online]. 2003, v. 39, n. 4 [Acessado 26 Agosto 2023], pp. 335-342. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000400011>>. Epub 17 Jul 2004. ISSN 1678 4774. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442003000400011>.

Suzuki H., et al. (2011). Fatores do hospedeiro na infecção por *Helicobacter pylori* e câncer gástrico. Wang, K., Yuen, ST, Xu, J., Lee, SP, Yan, HH, Shi, ST, ... e Chan, AS (2014). O sequenciamento do genoma completo e o perfil molecular abrangente identificam novas mutações condutoras no câncer gástrico. *Genética da natureza*, 46(6), 573-582.

Lee, BB, Lee, EJ, Jung, EH, Chun, HK, Chang, DK, Song, SY e Kim, YS (2020). Metilação do DNA de genes supressores de tumor no câncer gástrico. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares*, 21(5), 1798.

Zhang, L., Dong, Y., Zhu, N., Tsoi, H., Zhao, Z., Wu, CW, ... & Sung, JJ (2022). Desregulação de microRNA no câncer gástrico: uma perspectiva clínica. *Fronteiras em farmacologia*, 13, 311.

Yang, TH, Park, SM, Kim, SG e Lee, MG (2018). Alterações epigenéticas induzidas por espécies reativas de oxigênio no carcinoma hepatocelular: metilação do promotor da E caderina. *Pesquisa e prática em gastroenterologia*, 2018.

Lima, LG, Monteiro, RQ, & Dias-Baruffi, M. (2021). Modulação do microambiente tumoral gástrico por características glicoinmunológicas associadas a células-tronco mesenquimais. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares*, 22(5), 2643.

Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G; European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002 Feb;16(2):167-80. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01169.x. PMID: 11860399.

BRAGA, Lúcia Libanez Bessa Campelo; ROCHA, Gifone Aguiar; ROCHA, Andréia Maria Camargos; QUEIROZ, Dulciene Maria de Magalhães; "Fundamentos da Fisiopatologia da Úlcera Péptica e do Câncer Gástrico", p. 731-750. In: *Sistema Digestório: Integração Básico-Clínica*. São Paulo: Blucher, 2016. ISBN: 9788580391893, DOI 10.5151/9788580391893-2

Bernaudo, F. S. R., & Rodrigues, T. C.. (2013). Fibra alimentar: ingestão adequada e efeitos sobre a saúde do metabolismo. *Arquivos Brasileiros De Endocrinologia & Metabologia*, 57(6), 397-405. <https://doi.org/10.1590/S0004-27302013000600001>

UIMARAES, Jocilene; CORVELO, Tereza Cristina e BARILE, Katarine Antonia. *Helicobacter pylori*: fatores relacionados à sua patogênese. *Rev. Para. Med.* [online]. 2008, vol.22, n.1 [citado 2023-08-27], pp.33-38. Disponível em: <http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010159072008000100005&lng=pt&nr m=iso>. ISSN 0101-5907.



Klein, P.D.; Graham, D.Y. & Gaillour, G.L. Water source as risk factor for *Helicobacter pylori* infection in Peruvian children. *Lancet*, 337(8756): 1503-6, 1991. MENDES, Andrea dos Santos; SANTANA, Mary Elizabeth de. Conhecimento de cuidadores sobre prevenção do câncer gástrico. *Rev. Pesqui.*(Univ. Fed. Estado Rio J., Online), p. 1194-1201, 2019

Ford AC, Forman D, Hunt R, Yuan Y, Moayyedi P. *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jul 22;2015(7).

RODRIGUES, Michele Fernandes et al. Infecção por *helicobacter pylori* e lesões precursas do câncer gástrico: prevalência e fatores associados em um laboratório de referência no sudeste do brasil. *Arq. Gastroenterol.* , São Paulo, v. 56, n. 4, pág. 419-424, outubro de 2019.

BOMFIM, Natália da Silva. et al. A Atuação do Nutricionista em Pacientes com Câncer Gástrico. *Unoesc & Ciência – ACBS*, v.7, n.2, p. 129-134, jul./dez., 2014