GASTROENTEROLOGIA E HEPATOLOGIA

Edição X

Capítulo 5

HELICOBACTER PYLORI: DA GASTRITE AO CÂNCER

GIULIA FERRANDIN[1]
JÚLIA CHRISTAN VIEIRA[1]
RAFAELLA PEDROSO
YASMIN DIRKSEN RUSSI[1]
SAMUEL DOS SANTOS ESPINDOLA[1]
GABRIELA ISADORA DE OLIVEIRA MAFRA[1]
ISABELLA MIKETEN DE OLIVEIRA[1]
ENZO FORTE TRAUTWEIN[1]
BEATRIZ DOS SANTOS ALVES[1]
NATÁLIA BORBA SIEBERT[1]
LUANA CADORE[1]
VICTORIA MALHERBI DOS SANTOS ANDRADE[1]
NATHALIE ARAUJO PEZZARICO[1]
GABRIELLE BRITO SILVA[1]
SOPHIA THOMASSEN[1]

1. Discente – Medicina na Universidade do Vale do Itajaí.

Palavras-chave
Gastrite; Progressão Maligna; Câncer Gástrico.



EDITORA PASTEUR

DOI 10.59290/978-65-6029-250-5.5

INTRODUÇÃO

A infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* constitui um relevante problema de saúde pública, afetando mais da metade da população mundial, especialmente em regiões em desenvolvimento. Desde sua descoberta em 1982, por Barry Marshall e Robin Warren, a *H. pylori* passou a ser reconhecida como um importante agente etiológico de diversas doenças gastrointestinais, como gastrite crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT). Sua capacidade de colonizar o estômago humano, resistindo a um ambiente extremamente ácido, está relacionada a fatores de virulência específicos, como a produção de urease e sua alta motilidade. Dada a elevada prevalência da infecção, seu potencial patogênico e os desafios terapêuticos associados à resistência bacteriana, torna-se fundamental revisar os aspectos microbiológicos, clínicos e terapêuticos relacionados à *H. pylori*, com ênfase na abordagem diagnóstica e nas opções atuais de tratamento.

Devido à sua elevada prevalência da infecção, seu potencial patogênico e os desafios terapêuticos associados à resistência bacteriana, o objetivo desse estudo foi revisar os aspectos microbiológicos, clínicos e terapêuticos relacionados à *H. pylori*, com ênfase na progressão maligna da infecção e nas opções atuais de tratamento.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática realizada no período de março e abril de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed, SciELO e LILACS. Foram utilizados os descritores: "*Helicobacter pylori*", "infecção", "gastroenterologia", "diagnóstico", "câncer gástrico". Desta busca, foram encontrados 5.900 artigos, posteriormente submetidos aos critérios de seleção.

Os critérios de inclusão foram: artigos nos idiomas inglês e português, publicados no período de 2015 a 2025, que abordavam as temáticas propostas para esta pesquisa, estudos do tipo revisão, meta-análise, disponibilizados na íntegra. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada e que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

Após os critérios de seleção, restaram 40 artigos que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram apresentados em forma descritiva, divididos em categorias temáticas abordando: bactéria, aspectos epidemiológicos, fisiopatologia, quadro clínico, diagnóstico, progressão maligna da infecção, outras malignidades associadas à infecção por *H. pylori* e tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Helicobacter pylori

O *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa, espiralada, em bastonete, com múltiplos flagelos que exercem função primordial na sobrevivência bacteriana no ambiente estomacal, sendo sua movimentação o que permite o patógeno alcançar a camada de muco protetor da mucosa gástrica, o que facilita sua proliferação. Para além disso, existem outros mecanismos diretamente relacionados ao seu potencial patogênico, como quimiorreceptores, TIpA, B, C e D, adesina ligante e antígenos de grupo sanguíneo, responsáveis pela modulação da resposta bacteriana a variação de potencial hidrogeniônico (pH) (COSTA *et al.*, 2021).

Para lesar a mucosa, o *H. pylori* usa suas enzimas degradativas produzindo proteases A e

fosfolipases degradantes à membrana das células epiteliais e do complexo lípido-glicoproteico da camada de muco, intensificando sua solubilidade no meio. Essa bactéria sintetiza proteínas, sendo a urease sua principal, facilitando a sobrevivência da bactéria no meio ácido do estômago. O *H. pylori* é uma importante causa de gastrite aguda e crônica, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT. Em relação à sua epidemiologia, as infecções são comuns, principalmente em pessoas de baixo nível socioeconômico ou em países em desenvolvimento, sendo os humanos reservatório primário (FERREIRA *et al*., 2022).

Suas formas de contaminação ainda se apresentam de maneira incerta, apesar de haver um consenso em relação a transmissão pessoa-pessoa. Muitos estudos sugerem a transmissão fecal-oral e oral-oral como predominantes, evidenciando a presença de microrganismos nas fezes, água não tratada, cavidade bucal e até nos equipamentos utilizados em procedimentos de endoscopia (OLIVEIRA *et al.*, 2023).

Estudos epidemiológicos e genéticos evidenciam a transmissão de pessoa para pessoa, principalmente no seio familiar, indicando transmissão pelas vias fecal-oral, oral-oral e gastro-oral. A transmissão via fecal-oral é predominante em países subdesenvolvidos, já a oral-oral predomina em países desenvolvidos. A via gastro-oral é menos esclarecida, com estudos indicando que talvez ocorra mais em creches (COELHO *et al*., 2018).

No Brasil, os fatores de risco mais importantes para contaminação por *Helicobacter pylori* são: condições de habitação inadequadas, saneamento básico inadequado e estado socioeconômico desfavorável. As condições de habitação inadequadas incluem o alto número de pessoas morando na mesma casa, o compartilhamento de camas entre crianças e adultos, e ambiente precário. Os principais riscos na questão de saneamento básico são ausência de instalações sanitárias básicas, como as de abastecimento de água potável, local adequado para descarte de resíduos e esgoto, higiene inadequada tanto individual quanto familiar, falta de sistemas apropriados para a preservação alimentar e baixo conhecimento por parte dos pais ou adultos na residência sobre o assunto (COELHO *et al*., 2018).

Aspectos epidemiológicos

Aproximadamente 40 a 60% da população global está ou já esteve infectada com *H. pylori* (SHAH *et al.*, 2025). Nas últimas três décadas, a média das taxas globais de prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 48,9% para adultos e 30% para crianças/adolescentes (CHEN *et al*., 2024).

A prevalência de infecção varia significativamente entre diferentes regiões geográficas, faixas etárias e condições socioeconômicas. Em países de baixa e média renda ou outras populações desfavorecidas, até 75% da população está infectada, provavelmente devido a fatores ambientais, incluindo aglomeração e problemas de saneamento da água (GOLD & JONES, 2024). A presença de infecção por *H. pylori* em crianças está associada ao menor status socioeconômico da família, ao maior número de pessoas que compartilham a mesma casa, ao compartilhamento de cômodos, à falta de acesso a um sistema de esgoto, à ingestão de água não fervida ou tratada e à existência de membros da família com infecção por *H. pylori* (GOLD & JONES, 2024).

A análise de dados mostra uma tendência de diminuição das taxas de infecção com o passar das décadas. A taxa bruta da prevalência mundial de *H. pylori* em adultos foi de 52,6% para os anos que precedem 1990 e 43,9% no período de 2015 a 2022. A redução da prevalência de *H.*

pylori em adultos pode ser explicada pela melhora nas condições socioeconômicas e no fornecimento de água potável, das condições de saneamento e da ampliação da indicação de terapia de erradicação, o que contribui para a diminuição da carga bacteriana na população (CHEN *et al.,* 2024).

A meta-análise de estudos de coorte mostrou que a infecção por *H. pylori* está associada a um risco seis vezes maior de câncer gástrico. Aproximadamente 90% do câncer gástrico é atribuível à infecção por *H. pylori.* Outros fatores etiológicos desempenham papel menor ou nulo na ausência de *H. pylori* no desenvolvimento do câncer gástrico (CHEN *et al.,* 2024). Embora *H. pylori* seja o principal fator de risco para carcinoma gástrico e esteja presente em mais de 50% da população global, estima-se que apenas 3% dos infectados desenvolvem carcinoma gástrico, lembrando que nenhum fator etiológico age isoladamente na carcinogênese gástrica (ARAÚJO *et al.,* 2016). O rastreio e erradicação da bactéria se mostra como fator relevante para a prevenção do câncer gástrico. Para isso, o método de rastreio com o melhor custo e eficácia é o sorológico nas idades entre 50 e 70 anos (MOSS *et al.*, 2024).

Em Itajaí, estudos apontam maior prevalência da infecção pela bactéria no sexo masculino em todas as faixas etárias, com exceção das idades entre 70 e 79 anos, cuja infecção apresentou-se maior no sexo feminino. Ainda, a prevalência da *H. pylori* é mais significativa entre as idades de 40 e 49 anos. Já menores de 20 anos possuem a menor prevalência da infecção (FERRARI *et al.,* 2019).

Fisiopatologia

A primeira etapa pós-colonização bacteriana é a inflamação. A inflamação local na infecção por *H. pylori* é caracterizada pela infiltração de neutrófilos e linfócitos específicos na mucosa gástrica e pelo aumento na produção de várias citocinas. Citocinas imunorreguladoras e pró-inflamatórias induzidas pelo *H. pylori* podem influenciar a natureza da resposta local de células T. Observa-se a estimulação dos linfócitos T auxiliares (CD4+) durante a resposta imune específica, o que direciona a resposta imune tanto para o perfil Th1 quanto Th2. No entanto, a maioria dos clones de células CD4+, específicos contra *H. pylori*, secreta interferon gama (IFN-γ) em resposta à estimulação antigênica, indicando o fenótipo predominantemente Th1 da resposta imune. Também é observada uma resposta humoral, na qual a maioria dos anticorpos produzidos contra diferentes antígenos bacterianos é do tipo IgG. No entanto, esses anticorpos não conferem proteção nem previnem novas infecções (DEL MORAL-HERNÁNDEZ *et al.*, 2019).

Além disso, é válido ressaltar que a *H. pylori* possui diversas cepas e uma alta variabilidade genética, sem clonalidade entre suas cepas. Essa heterogeneidade se deve à sua alta capacidade de adaptação ao ambiente gástrico, mutações frequentes, rearranjos genéticos e interação com a resposta imune do hospedeiro (DEL MORAL-HERNÁNDEZ *et al.*, 2019).

A possibilidade de colonização da mucosa pela bactéria inicialmente se dá pela sua capacidade de produção de urease, que converte ureia em amônia e neutraliza o pH gástrico (DEL MORAL-HERNÁNDEZ *et al.*, 2019).

Os fatores de virulência são:

- CagA: é uma proteína citotóxica que sofre fosforilação ao ser internalizada por células epiteliais gástricas, dando início ao estímulo de vias de sinalização celular, que vão potencializar a proliferação e a hiperplasia das células e a ativação do proto-oncogenes. Esse processo desencadeia um fenômeno de desorganização morfológica, alterando a polaridade celular e a produção de citoquinas pró-inflamatórias. Essa

proteína também assume um papel de imunomodulação por reduzir a apoptose de células epiteliais ao interferir com supressores tumorais, como o P53, tendo uma ação significativa na oncogênese.

- VacA: é uma citotoxina vacuolar que possui papel de grande relevância na patogênese. O gene VacA pode variar em três regiões, no peptídeo sinal (que pode ser S1 ou S2), na região intermediária ou região média. Os genótipos VacA S1 produzem grande quantidade de toxinas que levam a uma maior atividade vacuolizadora no epitélio intestinal, que causa dano celular e aumenta a inflamação, enquanto os genótipos S2 são responsáveis por produzir pouca ou nenhuma toxina estando raramente associadas ao surgimento de úlcera péptica e câncer gástrico.

Cabe ressaltar que apenas uma parte das cepas de *H. pylori* possuem o gene que codifica o fator CagA, enquanto todos são capazes de produzir o gene que codifica o fator VacA. Isso explica o fato de muitos pacientes infectados serem assintomáticos e apenas uma pequena parcela possuir manifestações clínicas mais graves que, geralmente, estão mais associadas à presença do gene CagA (DEL MORAL-HERNÁNDEZ *et al.*, 2019).

- IceA: é uma citocina cuja produção é induzida pelo contato da bactéria com o epitélio. Está relacionada com o aumento da concentração de IL-8, desenvolvimento de úlcera duodenal e severidade da inflamação. É um importante marcador de patogenicidade.
- IL-8: a superexpressão de interleucina 8 é muito comum em células epiteliais gástricas expostas ao *H. pylori*. Ela é um quimioatrativo de neutrófilos que estimula a angiogênese além de aumentar a proliferação, a migração e a sobrevivência das células endoteliais cancerígenas e ainda ativar macrófagos e resposta imune local.
- DupA: é um marcador de desenvolvimento de úlcera duodenal em fator protetor para a atrofia gástrica, metaplasia intestinal e câncer gástrico. Também tem papel na resistência bacteriana ao ácido e induz produção de citocinas pró-inflamatórias.

Além desses, fatores de aderência também contribuem para a virulência. As adesinas e proteínas de membrana externa conferem ao *H. pylori* adesão efetiva ao epitélio, facilitando sua colonização e contribuindo para sua patogenicidade à medida que há facilitação da liberação de outros fatores de viruência como cagA e vacA. As mais conhecidas são BabA, OipA, SabA, AilpA, AlpB e Leb (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

Devido aos complexos mecanismos de colonização ao hospedeiro, infecções por *H. pylori* podem evoluir para diversos quadros patológicos. Estudos confirmaram que indivíduos infectados pela bactéria *H. pylori* possuem seis vezes mais chance de desenvolver câncer gástrico (NOTO & PEEK JUNIOR, 2017). Essa relação pode ser explicada pelo mecanismo de inflamação do agente infeccioso, que envolve processos complexos, multifatoriais e persistentes.

Os principais estágios do processo inflamatório incluem:

- Gastrite crônica: a inflamação persistente do epitélio estomacal constitui liberação de mediadores inflamatórios e infiltração de leucócitos. Devido à recorrência do dano celular, ocorre uma proliferação descompensada do epitélio como tentativa de reparo.
- Atrofia gástrica: constitui a perda gradual das glândulas presentes no estômago. O epitélio glandular perde sua capacidade secretora e é progressivamente substituído por tecido fibroso.

- Metaplasia intestinal: em casos mais agravados, as células do epitélio gástrico podem ser substituídas por grupos celulares semelhantes aos do intestino. Essa lesão é considerada pré-neoplásica de tipo incompleto, com risco significativo de evolução para câncer gástrico.
- Displasia: quando as células metaplásicas sofrem alterações displásicas, suas características citoarquitetônicas e morfológicas mudam. Formações displásicas simbolizam risco avançado de neoplasia e são consideradas precursoras imediatas do carcinoma invasivo.
- Acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas: outro mecanismo que pode resultar em neoplasias é o acúmulo de fatores pró-mutagênicos decorrentes do processo inflamatório crônico. A presença desses fatores pode alterar o material genético de células epiteliais no estômago de forma direta, causando danos ao DNA, ou de forma epigenética, reconfigurando a expressão de genes por longos períodos até que ocorra uma mutação maligna.

Além disso, vale pontuar a pertinência da interação com fatores ambientais e de predisposições individuais na evolução de processos inflamatórios. Intensidade de resposta imune, taxa de reparo tecidual, particularidades de dieta, hábito de tabagismo, histórico familiar e diversos outros aspectos fazem parte da cadeia multifatorial de evolução dos processos inflamatórios que estão associados à colonização da *H. pylori* no epitélio gástrico (REZENDE *et al*., 2023).

Quadro clínico

Praticamente todos os indivíduos colonizados pelo *H. pylori* apresentam gastrite histológica, porém, apenas cerca de 10 a 15% desenvolvem doenças associadas, como úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico ou linfoma gástrico (JAMESON *et al*., 2020).

A infecção por *H. pylori* persiste geralmente por toda a vida, a menos que seja tratada com antibióticos ou auto-erradicada quando uma infecção de longa data causa atrofia e metaplasia generalizada da mucosa gástrica com acloridria. Uma infecção transitória pode ocorrer em alguns lactentes. Existem variações na virulência de diferentes estirpes de *H. pylori* a nível mundial. A interação entre o hospedeiro e os fatores ambientais pode determinar diferenças na expressão da doença (KATELARIS *et al.*, 2021).

O curso da infecção é variável e fortemente dependente de fatores do hospedeiro. Além disso, o padrão de envolvimento da mucosa gástrica está correlacionado com o risco de início e progressão de diferentes distúrbios gástricos. O desenvolvimento de gastrite predominantemente antral está associado a úlceras duodenais, enquanto uma gastrite predominantemente corpus e atrofia multifocal tendem a se transformar em úlceras gástricas, atrofia gástrica, metaplasia intestinal e carcinoma gástrico (BRITO *et al*., 2019).

A maioria das gastrites por *H. pylori* é assintomática, mas está normalmente associada a sintomas de intestino grosso na ausência de úlcera. Contudo, apenas um terço ou menos dos pacientes infectados com “dispepsia funcional” obtêm alívio sustentado dos sintomas após a terapia de erradicação. Isto porque a dispepsia funcional é uma condição heterogênea que pode ser decorrente de diferentes mecanismos. *H. pylori* pode ser causal em alguns pacientes sintomáticos e pode estar presente acidentalmente em outros. No entanto, a proporção de pacientes infectados que melhoram após a terapia de erradicação é maior do que aqueles que recebem terapia empírica com supressão ácida. Além disso, os pacientes podem beneficiar de um risco reduzido de úlcera e câncer ao longo da vida, especialmente se forem tratados antes do

aparecimento de alterações histológicas adversas na mucosa gástrica (KATELARIS *et al*., 2021).

Uma classificação recentemente revisada da gastrite reconheceu a dispepsia associada a *H. pylori* como uma entidade claramente definida e foi incorporada à 11ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-11). A classificação também ressalta a importância da gastrite por *H. pylori* como lesão precursora que causa úlcera péptica e câncer gástrico, independentemente da presença de sintomas (KATELARIS *et al.*, 2021).

Cerca de 70% das úlceras duodenais e cerca de 50% das úlceras gástricas estão relacionadas com a colonização pelo *H. pylori*, apesar da importância do ácido acetilsalicílico e dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) nessa patologia estar aumentando. As principais evidências do *H. pylori* na causa de ulcerações é o fato de que a presença do microrganismo é um fator de risco para o desenvolvimento de úlceras, as úlceras não induzidas por AINE raramente ocorrem na ausência de *H. pylori* e a erradicação do *H. pylori* praticamente elimina a ocorrência de recidiva em longo prazo da úlcera (JAMESON *et al*., 2020).

O reconhecimento de que a *H. pylori* era a causa da maioria das úlceras duodenais e de cerca de dois terços das úlceras gástricas foi um grande avanço médico, vencedor de um Prêmio Nobel. Estima-se que a infecção por *H. pylori* confere um risco individual de úlcera péptica de 15-20% ao longo da vida. Não tratada, a úlcera péptica é uma doença crônica remitente-recorrente que causa mortalidade e morbidade significativas por dor, sangramento e perfuração. A erradicação da *H. pylori* cura a maioria das úlceras pépticas ativas e evita novas recidivas, alcançando assim a cura (KATELARIS *et al.*, 2021).

Diagnóstico

O diagnóstico da *H. pylori* pode ser realizado por provas invasivas, realizadas por via endoscópica, com a inclusão de análise histopatológica e prova de cultivo da urease, não invasivas, e por via direta ou detectação de anticorpos contra a infecção, além de testes moleculares, a partir de amostras de tecido gástrico obtidas por modo invasivo e de modo não invasivo com amostras da cavidade oral e material fecal (CHEY *et al.*, 2024).

A histopatologia permite a visualização direta das alterações histológicas causadas pela infecção, além de possibilitar o uso de colorações especiais para facilitar a identificação da bactéria. Suas limitações incluem a necessidade de um patologista experiente, menor acurácia em pacientes que usam inibidores da bomba de prótons (IBP), e a necessidade de pelo menos três biópsias obtidas de dois locais diferentes do estômago. A sensibilidade é de cerca de 91% e a especificidade é de 100% quando se usa coloração de hematoxilina-eosina (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

O cultivo é considerado o método mais específico e com maior utilidade pois possibilita classificação do genótipo do microrganismo, diagnóstico microbiológico, avaliação de sua toxicidade e violência, determinação de resistência a antibióticos e preservação da cepa para futuros estudos. No entanto, exige transporte e condições de cultivo muito específicas, é sensível à exposição prévia a antibióticos, IBP, bismuto ou sucralfato, e possui custo elevado (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

O teste rápido da urease é amplamente utilizado pela praticidade e rapidez. Ele detecta a presença da enzima urease produzida pela *H. pylori*. Essa enzima permite a sobrevivência do patógeno no ambiente hostil da acidez gástrica, promovendo o aumento do pH. A sensibilidade

do teste varia de 85 a 95% e a especificidade de 95 a 100%. Entretanto, pode ter menor sensibilidade em pacientes com baixa carga bacteriana, como os que usam IBP ou antibióticos, e não é indicado para confirmar erradicação após tratamento (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

A sorologia (IgG) é um teste barato, amplamente disponível e não sofre interferência de IBPs ou antibióticos. No entanto, não diferencia a infecção ativa de passada (pode permanecer positiva após a cura) e, por isso, não serve para confirmar a erradicação. A sensibilidade e especificidade variam conforme o teste usado e a população (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

O teste respiratório da ureia (teste do ar expirado) apresenta excelente precisão no diagnóstico da infecção por *H. pylori*, assim como na avaliação após a terapia de erradicação. A prova estima a capacidade do *H. pylori* de converter a ureia em dióxido de carbono pela enzima urease. É um teste não invasivo, mas a acurácia diminui com o uso de IBPs, além de requerer jejum prévio e equipamento especializado para ser realizado (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

O teste do antígeno focal é uma boa opção, especialmente em crianças, por ser fácil de coletar e não invasivo. Apresenta sensibilidade e especificidade semelhantes ao teste respiratório. Pode ser utilizado para diagnóstico e controle de cura. Suas limitações incluem a necessidade de conservação adequada da amostra e menor disponibilidade em alguns locais (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

A PCR convencional ou em tempo real detecta material genético da *H. pylori* com altíssima sensibilidade (91-100%) e especificidade (~100%). Pode ser realizada a partir de amostras fecais, salivares ou biópsias gástricas, e permite identificar genes de resistência a antibióticos (como claritromicina) e fatores de virulência. No entanto, é caro, não distingue bactérias vivas das mortas e ainda não é amplamente disponível na prática clínica (FRÍAS ORDOÑEZ & OTERO REGINO, 2017).

Progressão maligna da infecção

A patogênese carcinogênica do tipo intestinal não cárdico se origina do estômago distal, sendo causada por gastrite crônica e inflamação do revestimento do estômago, o que pode ser efeito de diversos fatores ambientais. Nesse sentido, a infecção por *Helicobacter pylori* está presente na maioria dos adenocarcinomas gástricos do tipo não cárdia, podendo ter desfechos potencialmente fatais quando não diagnosticada e tratada de forma adequada (RAWLA & BARSOUK, 2019).

Acerca disso, um dos marcos na compreensão da história natural dessa infecção foi proposto pelo patologista Pelayo Correa, que descreveu a progressão gradual das lesões gástricas associadas à presença crônica da bactéria. Esse modelo, conhecido como cascata de Correa, compreende cinco estágios sequenciais que vão sucessivamente da mucosa gástrica normal à gastrite crônica ativa, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia de baixo e alto grau, e, finalmente, de lesões gástricas pré-malignas passa para carcinoma infiltrativo gástrico, uma neoplasia maligna, de rápida evolução e elevada mortalidade (CORREA, 1992).

Gastrite crônica ativa

Após a colonização da mucosa gástrica, a gastrite crônica ativa é geralmente o primeiro achado histológico relevante da infecção por *Helicobacter pylori*. Essa fase é marcada por um processo inflamatório persistente, inicialmente predominante no antro gástrico, onde a

bactéria se localiza na camada de muco próxima ao epitélio superficial e nas fossetas gástricas (JENSEN, 2025). O dano em componentes celulares resulta em aumento de mutações e alterações nas funções de importantes enzimas e proteínas de tecidos pré-malignos, contribuindo assim para o processo de carcinogênese (PARK & KIM, 2015).

Do ponto de vista histológico, caracteriza-se por um infiltrado linfoplasmocitário crônico na lâmina própria, acompanhado de neutrófilos intraepiteliais, os quais indicam atividade aguda superposta, justificando a denominação de "crônica ativa". Esse ambiente imunológico desregulado favorece o dano epitelial, a apoptose celular e uma regeneração desorganizada da mucosa, que pode persistir por anos de forma assintomática. Caso a infecção não seja adequadamente tratada, esse processo inflamatório sustentado pode evoluir para atrofia gástrica, um estágio mais avançado e lesivo (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

Gastrite atrófica

A gastrite atrófica constitui uma fase mais avançada do processo inflamatório crônico da mucosa gástrica, resultante de infecção persistente por *Helicobacter pylori* ou de mecanismos autoimunes. Histologicamente, essa condição se caracteriza pela redução ou perda completa das glândulas gástricas, afinamento da mucosa, fibrose da lâmina própria, infiltração linfocitária crônica e, em muitos casos, presença de metaplasia intestinal (JENSEN, 2025).

A atrofia pode ser classificada quanto à sua gravidade (leve, moderada ou grave) e distribuição topográfica (antro, corpo ou difuso). O grau de atrofia está diretamente relacionado ao risco de desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e adenocarcinoma gástrico. A hipocloridria, ou acloridria decorrente da destruição das células parietais, compromete funções digestivas essenciais, incluindo a absorção de ferro e vitamina B12. Isso favorece a proliferação bacteriana anormal e a formação de compostos potencialmente carcinogênicos, como nitrosaminas (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

Além disso, a deficiência crônica de ácido gástrico altera o pH e pode modificar o microbioma local, criando um ambiente propício para a carcinogênese (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025). Em suma, a gastrite atrófica é considerada uma condição irreversível em estágios avançados, mesmo após a erradicação do *H. pylori*, o que justifica a importância da vigilância endoscópica e do rastreamento de pacientes com atrofia extensa para prevenção do câncer gástrico (JENSEN, 2025).

Metaplasia intestinal

A metaplasia intestinal gástrica (MIG) é uma lesão pré-neoplásica intermediária na cascata de Correa, caracterizada pela substituição do epitélio gástrico nativo por epitélio de tipo intestinal, em resposta a um processo inflamatório crônico sustentado, geralmente causado pela infecção persistente por *Helicobacter pylori*. Essa transformação é uma tentativa de regeneração da mucosa lesada, mas representa um ponto crítico na progressão para o adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal (MORGAN, 2025).

Histologicamente, a MIG é classificada em dois grandes subtipos, com base nas características celulares e na composição das mucinas: metaplasia intestinal completa (tipo I) e metaplasia intestinal incompleta (tipos II e III) (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025). Estudos demonstram que os subtipos incompletos estão associados a um risco significativamente maior de progressão para displasia e adenocarcinoma (MORGAN, 2025). Como exemplo disso, um estudo português mostrou que 38%

dos pacientes com o tipo MI incompleta desenvolveram displasia de baixo grau e, dos pacientes com MI completa, 8% desenvolveram displasia de baixo grau (DINIS-RIBEIRO *et al.*, 2004).

Nesse viés, em metaplasias incompletas, já são observadas alterações morfológicas semelhantes às da displasia, razão pela qual muitos autores as consideram uma condição limítrofe entre metaplasia e neoplasia (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

Displasia gástrica

A displasia gástrica representa uma lesão neoplásica intraepitelial, confinada à membrana basal, considerada o estágio imediatamente anterior ao adenocarcinoma gástrico. Ela é caracterizada por alterações citológicas e arquiteturais no epitélio glandular, como hipercromatismo nuclear, pleomorfismo, perda de polaridade, aumento do índice mitótico e desorganização glandular. De acordo com a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), a displasia é dividida em dois graus: displasia de baixo grau e displasia de alto grau (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

A displasia ocorre com maior frequência sobre áreas previamente afetadas por metaplasia intestinal incompleta, especialmente em pacientes com gastrite atrófica extensa. A prevalência de displasia acompanha a distribuição geográfica do câncer gástrico, sendo mais comum em países com alta incidência da neoplasia (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

Do ponto de vista clínico, a displasia de alto grau exige intervenção imediata, geralmente por meio de ressecção endoscópica (mucosectomia ou dissecção endoscópica da submucosa). Essa abordagem se justifica pela possibilidade de microinvasão não detectada e pela alta taxa de evolução para adenocarcinoma. Já a displasia de baixo grau pode ser manejada com vigilância endoscópica rigorosa, especialmente se localizada e bem delimitada. Estudos demonstram que a taxa de progressão anual para câncer gástrico é de cerca de 0,6% para displasia leve a moderada e até 6% para displasia grave, o que reforça a importância da detecção precoce e do monitoramento contínuo (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

Adenocarcinoma gástrico

O adenocarcinoma gástrico representa o desfecho final da sequência multietapas de alterações histopatológicas induzidas pela infecção crônica por *Helicobacter pylori*. Estima-se que até 90% dos casos de câncer gástrico não cárdico estejam relacionados à infecção por essa bactéria (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

A neoplasia maligna se desenvolve a partir de focos de displasia de alto grau que rompem a membrana basal e invadem o estroma, caracterizando o carcinoma invasivo. Esse processo é multifatorial, resultante de uma complexa interação entre fatores bacterianos (como as toxinas CagA e VacA), suscetibilidade genética do hospedeiro (como polimorfismos em IL-1 e TNF-α) e fatores ambientais (como dieta, tabagismo e consumo de alimentos conservados com sal). A cronicidade da inflamação leva à disfunção e destruição da mucosa gástrica, com atrofia, metaplasia intestinal e acúmulo de alterações genéticas e epigenéticas progressivas (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

Do ponto de vista clínico e de saúde pública, a erradicação do *H. pylori* em populações de risco é considerada uma das principais estratégias de prevenção primária do câncer gástrico. Quando realizada antes do desenvolvimento de lesões irreversíveis como a metaplasia intestinal, a erradicação pode interromper a progres-

são neoplásica. Já em casos de pacientes diagnosticados com gastrite atrófica extensa ou metaplasia intestinal, recomenda-se vigilância endoscópica periódica, pois a detecção precoce do câncer gástrico está diretamente relacionada ao aumento da sobrevida (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

Portanto, a infecção crônica por *H. pylori* representa o principal fator de risco modificável para o desenvolvimento do adenocarcinoma gástrico. Por meio de um processo contínuo e multifatorial, a bactéria desencadeia uma cascata de eventos histológicos. Nessa lógica, a compreensão dessa sequência é fundamental para a implementação de estratégias eficazes de prevenção e rastreamento. Em suma, a erradicação completa da bactéria antes da instalação da atrofia e da metaplasia pode interromper a sequência de progressão e reduzir a incidência do câncer gástrico.

Outras malignidades associadas à infecção por *H. pylori*

O linfoma MALT gástrico é um tipo de neoplasia relacionada aos linfócitos B de baixo grau, intensamente relacionado à gastrite crônica etiológica à *Helicobacter pylori*. As principais diretrizes da gastroenterologia recomendam a erradicação da *Helicobacter pylori* como primeira linha de tratamento para o linfoma MALT gástrico em estágio inicial. Essa conduta se justifica pelo elevado potencial de resposta terapêutica, além do baixo risco associado ao esquema de erradicação, principalmente quando comparada às alternativas mais invasivas e agressivas utilizadas no tratamento oncológico convencional (CHEY *et al.*, 2024).

À exceção dos pólipos de glândulas fúndicas (lesões geralmente benignas e sem potencial neoplásico), a maioria dos pólipos epiteliais gástricos está associada a quadros inflamatórios crônicos da mucosa, como ocorre na gastrite por *Helicobacter pylori* e na gastrite atrófica autoimune (GAI). Em contraste com os pólipos fúndicos, os pólipos hiperplásicos e os adenomas gástricos frequentemente emergem em áreas submetidas à metaplasia colunar gástrica (MCG), processo frequentemente induzido pela infecção por *H. pylori*, e apresentam risco aumentado de evolução maligna (CHEY *et al*., 2024).

Na presença de pólipos hiperplásicos ou adenomas, seja por suspeita clínica ou confirmação endoscópica, está indicada a realização de biópsias sistematizadas, segundo o protocolo de Sydney, com objetivo de avaliar a infecção por *H. pylori* e a presença de MCG na mucosa adjacente. A análise histológica não apenas permite a identificação e o tratamento etiológico da infecção, como também fornece informações essenciais para o planejamento terapêutico endoscópico, incluindo a necessidade de ressecção polipoide e o acompanhamento da mucosa gástrica alterada (CHEY *et al.*, 2024).

Além do linfoma MALT gástrico, os linfomas MALT não gástricos também foram relacionados com condições infecciosas ou condições inflamatórias crônicas. O ambiente formado, com estímulos a favor do crescimento criado pelas várias citocinas e quimiocinas liberadas, em associação com a interação entre células B e T, contribui para o aumento da sobrevivência das células B. Com isso, pode ocorrer o surgimento de lesões linfoepiteliais pré-cancerosas, seguidas por lesões monoclonais (LAUWERS & KUMARASINGHE, 2025).

A associação infecciosa dos linfomas MALT não gástricos pode ser com *H. pylori*, mas também pode ser com outros tipos de bactérias (*C. psittaci, B. burgdorferi, C. jejuni e xylosoxidans)*. Os sítios mais comuns de linfomas MALT não gástricos são: glândulas salivares, tireoide, pulmões, intestino delgado e conjuntiva ocular (ZUCCA *et al*., 2016).

Os sintomas apresentados dependem da localização envolvida. Os linfomas MALT cutâneos podem apresentar nódulos e pápulas na pele. Já os pulmonares frequentemente resultam em infecções respiratórias recorrentes. No intestino delgado, pode causar diarreia intermitente, dor abdominal e má absorção. Os linfomas MALT oculares podem apresentar epífora, olhos vermelhos ou defeitos no campo visual. Além disso, em geral, os linfomas MALT não gástricos podem contar com outros sintomas inespecíficos, como febre baixa, suores noturnos, mal-estar, perda de peso (em menos de 5% dos casos) e dor abdominal (FAROOQ & CHAKINALA, 2024).

O tratamento dos linfomas MALT não gástricos geralmente se inicia com terapias locais, radiológicas ou cirúrgicas. Além disso, o prognóstico depende do sistema afetado e do estágio da doença, contando com melhores resultados quando se tem diagnóstico precoce e envolvimento de uma equipe interprofissional de especialistas (FAROOQ & CHAKINALA, 2024).

Tratamento

O manejo da infecção por *Helicobacter pylori* representa um desafio crescente na prática clínica, especialmente diante da ampla diversidade de cepas bacterianas e do aumento da resistência antimicrobiana em diferentes regiões do mundo. Consensos internacionais, como o de Kyoto e Maastricht, recomendam que todas as infecções por *H. pylori* sejam tratadas, mesmo na ausência de sintomas, com o intuito de reduzir o risco de complicações como o adenocarcinoma gástrico (MARTINS & CHEHTER, 2024).

A terapêutica padrão para erradicação da bactéria inclui a combinação de dois antibióticos, como amoxicilina com claritromicina, metronidazol ou levofloxacino, associados a um inibidor da bomba de prótons (IBP). Essa estratégia é baseada em estudos clínicos randomizados; no entanto, o consenso atual ressalta que variações na potência dos IBPs, nas doses dos antibióticos e na prevalência de resistência entre diferentes populações podem comprometer a taxa de sucesso (MARTINS & CHEHTER, 2024).

No geral, tratamento da dispepsia associada ao *H. pylori* deve ser individualizado, combinando o uso de IBPs, antagonistas H2, agentes fitoterápicos como o rikkunshito, além de medidas comportamentais como cessar o tabagismo e reduzir o consumo de alimentos gordurosos. Em casos mais resistentes, o uso de antagonistas dopaminérgicos, agonistas serotoninérgicos, antidepressivos tricíclicos, ansiolíticos e intervenções cognitivo-comportamentais podem ser úteis na segunda linha terapêutica (DUARTE *et al.*, 2024).

Além dos esquemas tradicionais, surgem alternativas para contornar a resistência crescente. Nesse sentido, destaca-se o uso da combinação com amoxicilina, gemifloxacino e pantoprazol, que apresentou melhores taxas de erradicação, maior adesão e menos efeitos adversos quando comparado ao tratamento com bismuto (MARTINS & CHEHTER, 2024).

Com efeito, não há monoterapia eficaz contra a bactéria, e a duração do tratamento deve idealmente ser de 14 dias. Ao fim do ciclo terapêutico, recomenda-se reavaliar o paciente para verificar a erradicação, o que permite ajustar os protocolos conforme a resposta da população (MARTINS & CHEHTER, 2024).

Por fim, embora a erradicação da *H. pylori* reduza significativamente a incidência de neoplasias gástricas, é possível que lesões pré-cancerosas possam permanecer indetectáveis mesmo após o tratamento e então evoluir para câncer. Assim, há necessidade de exames mais

sensíveis para identificação precoce dessas alterações, garantindo um cuidado mais eficaz e preventivo (MARTINS & CHEHTER, 2024).

CONCLUSÃO

A infecção por *Helicobacter pylori* permanece um desafio clínico relevante devido à sua alta prevalência, diversidade de manifestações clínicas e crescente resistência aos esquemas terapêuticos convencionais. O reconhecimento precoce dos sintomas, aliado a um diagnóstico adequado e ao uso racional de antibióticos, é essencial para o manejo eficaz da infecção e prevenção de complicações graves, como o câncer gástrico. Além disso, estratégias de educação em saúde, saneamento básico e vigilância epidemiológica desempenham papel crucial na redução da incidência. Investimentos em pesquisas sobre novas terapias, vacinas e mecanismos de resistência são indispensáveis para enfrentar esse agente patogênico de maneira mais efetiva no futuro.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, J.C.R.D. *et al*. Influence of duodenogastric reflux in the gastric mucosa histological changes of rats infected with *Helicobacter pylori*. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 43, p. 235, 2016. doi: 10.1590/0100-69912 016004003.

BRITO, B.B. *et al*. Pathogenesis and clinical management of Helicobacter pylori gastric infection. World Journal of Gastroenterology, v. 25, p. 5578, 2019. doi: 10.3748/wjg.v25.i37.5578.

CHEN, Y.-C. *et al*. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and incidence of gastric cancer between 1980 and 2022. Gastroenterology, v. 166, p. 605, 2024. doi: 10.1053/j.gastro.2023.12.022.

CHEY, W.D. *et al*. Evolving concepts in Helicobacter pylori management. Gastroenterology, v. 166, p. 267, 2024.

CHEY, W.D. *et al.* ACG Clinical Guideline: treatment of Helicobacter pylori infection. The American Journal of Gastroenterology, v. 119, p. 1730, 2024. doi: 10.14309/ajg.0000000000002968.

COELHO, L.G.V. *et al*. IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por Helicobacter pylori. Arquivos de Gastroenterologia, v. 55, p. 97, 2018. doi: 10.1590/S0004-2803.201800000-20.

CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. Cancer Research, v. 52, p. 6735, 1992.

COSTA, R.A.L. *et al*. Helicobacter pylori e seus aspectos clínicos-epidemiológicos: uma revisão de literatura. Brazilian Journal of Development, v. 7, p. 14420, 2021. doi: 10.34117/bjdv7n2-186.

DEL MORAL-HERNÁNDEZ, O. *et al*. Multiple infections by EBV, HCMV and Helicobacter pylori are highly frequent in patients with chronic gastritis and gastric cancer from Southwest Mexico: an observational study. Medicine, v. 98, e14124, 2019. doi: 10.1097/MD.0000000000014124.

DINIS-RIBEIRO, M. *et al.* A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. Journal of Clinical Pathology, v. 57, p. 177, 2004. doi: 10.1136/jcp.2003.11270.

DUARTE, A.C.G. *et al*. Fisiopatologia da gastrite e correlação com Helicobacter pylori: uma investigação profunda e suas implicações clínicas. Brazilian Journal of Health Review, v. 7, e74455, 2024. doi: 10.34119/bjhrv7n9-073.

FAROOQ, U. & CHAKINALA, R.C. MALToma. StatPearls Publishing, 7 may 2024.

FERREIRA, R. *et al.* Helicobacter pylori nas inflamações gastrointestinais. In: SILVA, P.F. Enfermagem: contextualizando a educação em saúde. Guarujá: Científica Digital, 2022.

FRÍAS ORDOÑEZ, J.S. & OTERO REGINO, W. Aspectos prácticos en métodos diagnósticos para la infección por Helicobacter pylori: una revisión narrativa. Revista de Gastroenterología del Perú, v. 37, p. 246, 2017.

GOLD, B.D. & JONES, N.L. Helicobacter pylori: diagnosis and management in the pediatric patient. UpToDate, 30 oct. 2024.

JAMESON, J.L. *et al*. Medicina interna de Harrison. 20. ed. Porto Alegre: AMGH, 2020.

JENSEN, P.J. Gastrite atrófica metaplásica (crônica). UpToDate, 2025.

JENSEN, P.J. Gastrite aguda e crônica por Helicobacter pylori. UpToDate, 2025.

LAUWERS, G. & KUMARASINGHE, P. Gastric cancer: pathology and molecular pathogenesis. UpToDate, 2025.

KATELARIS, P. *et al.* Diretrizes globais da Organização Mundial de Gastroenterologia: Helicobacter pylori. Porto Alegre: WGO, 2021.

MARTINS, F.W. & CHEHTER, E.Z. The effects of *Helicobacter pylori* eradication therapy on the incidence of gastric adenocarcinoma. Revista Aracê, v. 6, p. 8022, 2024. doi: 10.56238/arev6n3-220.

MORGAN, D. Metaplasia intestinal gástrica. UpToDate, 2025.

NOTO, J.M. & PEEK JUNIOR, R.M. The gastric microbiome, its interaction with Helicobacter pylori, and its potential role in the progression to stomach cancer. PLOS Pathogens, v. 13, 2017. doi: 10.1371/journal.ppat.1006573.

OLIVEIRA, S.J.F. *et al*. Infecção pela bactéria helicobacter pylori em uma população rural no município de Governador Valadares, Minas Gerais: perfil sociodemográfico, hábitos de higienização, saneamento básico, georeferenciamento e aspectos clínicos. Revista Espinhaço, v. 13, 2023. doi: 10.5281/zenodo.10435798.

PARK, Y.H. & KIM, N.Y. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. Journal of Cancer Prevention, v. 20, p. 25, 2015. doi: 10.15430/JCP.2015.20.1.25.

RAWLA, P. & BARSOUK, A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. Gastroenterology Review, v. 14, p. 26, 2019. doi: 10.5114/pg.2018.80001.

REZENDE, V.F. *et al*. Associação dos fatores de virulência do Helicobacter pylori com diferentes doenças gastrointestinais. Revista Eletrônica Acervo Saúde, v. 23, e12778, 2023. doi: 10.25248/reas.e12778.2023.

SHAH, S. *et al*. Helicobacter pylori: epidemiology, pathophysiology, and overview of disease associations. [S.l.: s.n.], mar. 2025.