



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA**

Thiago Pereira Zanella

**INFLUÊNCIA DOS FATORES AMBIENTAIS NA CARCINOGENESE GÁSTRICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**ALTAMIRA
2023**

Thiago Pereira Zanella

**INFLUÊNCIA DOS FATORES AMBIENTAIS NA CARCINOGENESE GÁSTRICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, Campus Altamira, como requisito parcial para obtenção do título de médico.

Orientador(a): Prof. Me. Ciro Francisco Moura de Assis Neto

**ALTAMIRA
2023**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ
CAMPUS UNIVERSITÁRIO DE ALTAMIRA
FACULDADE DE MEDICINA**

Thiago Pereira Zanella

**INFLUÊNCIA DOS FATORES AMBIENTAIS NA CARCINOGENESE GÁSTRICA:
UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado a Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará, campus Altamira, como requisito parcial para obtenção do título de médico.

Examinador: Prof. Atsuo Nakanishi

Nota:

Data:

Examinador: Prof. José Rogério Sousa Monteiro

Nota:

Data:

ALTAMIRA
2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP) de acordo com ISBDSistema
de Bibliotecas da Universidade Federal do Pará
Gerada automaticamente pelo módulo Ficat, mediante os dados fornecidos pelo(a)
autor(a)

Z28 Zanella, Thiago Pereira.
INFLUÊNCIA DOS FATORES AMBIENTAIS NA
CARCINOGENESE GÁSTRICA : UMA REVISÃO
INTEGRATIVA / Thiago Pereira Zanella. — 2023.
39 f. : il. color.

Orientador(a): Prof. Me. Ciro Francisco Moura de Assis Neto
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal do Pará, Campus Universitário de
Altamira, Faculdade de Medicina, Altamira, 2023.

1. Câncer gástrico. 2. Câncer de estômago. 3.
Neoplasia gástrica. 4. Fatores de risco. 5.
Carcinogênese. I. Título.

CDD 616.99433

Aos meus avós maternos e aos meus pais,
por todo o incentivo em todos os
momentos e pelo apoio para que isso se
tornasse possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por me ouvir nos momentos de angústia e incerteza, fortalecer-me nos momentos de fraqueza e me guiar quando me senti perdido.

Agradeço aos meus pais, Ozias e Tatiana, e meu padrasto, Giovani, pelo suporte e incentivo quando me sentia cansado ou desanimado, e por me compreenderem quando não pude me fazer tão presente quanto deveria devido aos estudos da medicina, incluindo a elaboração deste trabalho.

Aos meus avós maternos, Wilson e Dalir, por serem grandes exemplos de perseverança em minha vida, pelas palavras de ânimo sempre que precisei e por todo o esforço para prover nossa família, contribuindo grandemente para que este trabalho fosse possível.

À minha namorada, que também se dedica ao estudo da medicina e compreende minhas dificuldades, necessidades e prazeres proporcionados pelo estudo dessa ciência, por sempre me apoiar quando precisei.

Aos colegas e amigos que fiz durante essa jornada, por me proporcionarem momentos inesquecíveis de alegria e descontração mesmo em meio ao cansaço frequente e às dificuldades encontradas.

Aos professores da Universidade Federal do Pará por cederem o conhecimento que torna possível o sonho de ser médico e, em especial, ao meu orientador **Ciro Francisco Moura de Assis Neto**, pela sua paciência, dedicação e maestria em transmitir conhecimentos científicos para a elaboração deste trabalho.

RESUMO

O câncer gástrico é a quarta neoplasia mais incidente e a segunda causa mais comum de morte por câncer no mundo. Os fatores de risco ambientais, portanto, modificáveis para o câncer de estômago são numerosos e o seu entendimento é necessário para tornar factíveis intervenções preventivas, visto que o diagnóstico frequentemente realizado tardiamente dificulta o tratamento adequado e piora drasticamente o prognóstico desses pacientes. O presente estudo se trata de uma revisão integrativa de literatura com o objetivo de discutir a respeito dos fatores de risco ambientais para a gênese do câncer gástrico. Os dados foram coletados em periódicos indexados nas bases de dados PUBMED, Web of Science, Scopus e Science Direct, sendo selecionados por meio dos seguintes descritores: risk factors, gastric cancer, stomach cancer, stomach neoplasm, gastric neoplasm e carcinogenesis (DeCs e MeSH terms). Foram identificadas 12 publicações, cuja análise textual permitiu o estudo dos seguintes fatores de risco: infecção por *Helicobacter pylori*, infecção por HBV (vírus da hepatite B), HCV (vírus da hepatite C), EBV (Epstein-Barr vírus), ingestão de alimentos processados, exposição a fumaça, sarcopenia, obesidade e fatores sociodemográficos. Os fatores de risco acima citados foram avaliados quanto associação ao câncer gástrico e via metabólica ou imunológica que leva à carcinogênese gástrica. A literatura estudada evidencia que infecção por *H. pylori*, infecção viral, estilo de vida e baixo status socioeconômico contribuem para o desenvolvimento dessa doença e expõe as vias pelas quais parte desses agentes age.

Palavras-chave: câncer gástrico, câncer de estômago, neoplasia gástrica, neoplasia de estômago, fatores de risco, carcinogênese

ABSTRACT

Gastric cancer is the fourth most incident neoplasm and the second most common cause of death from cancer in the world. The environmental risk factors, therefore, modifiable for stomach cancer are numerous and their understanding is necessary to make preventive interventions feasible, since the diagnosis, often performed late, makes adequate treatment difficult and drastically worsens the prognosis of these patients. The present study is an integrative literature review with the objective of discussing the environmental risk factors for the genesis of gastric cancer. Data were collected from journals indexed in PUBMED, Web of Science, Scopus and Science Direct databases, being selected using the following descriptors: risk factors, gastric cancer, stomach cancer, stomach neoplasm, gastric neoplasm and carcinogenesis (DeCs and MeSH terms). 12 publications were identified, whose textual analysis allowed the study of the following risk factors: infection by *Helicobacter pylori*, infection by HBV (hepatitis B virus), HCV (hepatitis C virus), EBV (Epstein-Barr virus), ingestion of processed foods, smoke exposure, sarcopenia, obesity, and sociodemographic factors. The aforementioned risk factors were evaluated for their association with gastric cancer and the metabolic or immunological pathway that leads to gastric carcinogenesis. The studied literature shows that *H. pylori* infection, viral infection, lifestyle and low socioeconomic status contribute to the development of this disease and exposes the ways in which some of these agents act.

Keywords: gastric cancer, stomach cancer, gastric neoplasm, stomach neoplasm, risk factors, carcinogenesis.

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	JUSTIFICATIVA	2
3.	OBJETIVOS	3
3.1	Geral	3
3.2	Específicos	3
4.	REFERENCIAL TEÓRICO	4
4.1	Epidemiologia	4
4.2	Carcinogênese	5
4.3	Classificação	6
4.3.1	Características clínicas	6
4.3.2	Características histopatológicas	7
4.4	Diagnóstico	8
4.5	Prognóstico	9
4.6	Fatores de risco	10
5.	METODOLOGIA DA PESQUISA	11
5.1	Tipos de estudo	11

5.2	Protocolos utilizados e busca de literatura.....	11
5.3	Critérios de inclusão e exclusão.....	11
5.3.1	Critérios de inclusão.....	11
5.3.2	Critérios de exclusão.....	12
5.4	Análise da literatura.....	12
5.5	Apresentação dos resultados.....	13
6.	RESULTADOS	15
7.	DISCUSSÃO.....	21
7.1	<i>H. pylori</i> – mecanismos e inflamação.....	21
7.2	Vírus.....	22
7.3	Fatores dietéticos.....	23
7.4	Fatores sociodemográficos.....	24
8.	CONCLUSÃO.....	25
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	26

1. INTRODUÇÃO

Câncer é considerado uma das principais causas de mortalidade no mundo, sendo o câncer gástrico (de cárdia e não-cárdia combinados) considerado o tipo mais comum de câncer gastrointestinal superior. (BRAY *et al.*, 2018). É o quarto mais incidente e a segunda causa mais comum de morte por câncer. Cerca de 990.000 pessoas são diagnosticadas com a doença a cada ano no mundo, das quais cerca de 738.000 morrem. (MACHLOWSKA *et al.*, 2020).

Há maior prevalência de casos em faixas etárias mais avançadas, com predominância em homens, e os possíveis responsáveis pelo surgimento do câncer gástrico são: fatores genéticos, fatores ambientais e nutricionais relacionados com os hábitos de vida (PALHETA *et al.*, 2021).

Para o Brasil, foram estimados para o ano de 2022 cerca de 13.360 novos casos de câncer de estômago em homens e 7.870 em mulheres. Referente à população masculina, desconsiderando os tumores de pele não melanoma, o câncer gástrico é o segundo mais frequente nas regiões Norte e Nordeste, e o quarto mais frequente nas demais regiões (BRASIL, 2019).

Esses pacientes geralmente apresentam sintomas inespecíficos, o que contribui para o diagnóstico tardio. Os principais sintomas incluem dor epigástrica, saciedade precoce e perda de peso, os quais podem ser encontrados em outras doenças de maior incidência e caráter benigno (p. ex. doença do refluxo-gastroesofágico, doença ulcerosa péptica) (TODESCATTO *et al.*, 2017).

Embora a mortalidade globalmente tenha apresentado diminuição, o CG é um tumor agressivo e usualmente diagnosticado em fases avançadas, com taxas de sobrevida em cinco anos menores que 20%. No entanto, caso o diagnóstico seja realizado precocemente, o tratamento possui potencial curativo e com taxa de sobrevida média em cinco anos superior a 90% (ALMEIDA *et al.*, 2018).

2. JUSTIFICATIVA

O câncer de estômago é uma neoplasia com alta incidência no Brasil e no mundo. Aliado a isso, é a segunda maior causa de morte por câncer no globo. Este fato pode ser justificado pelos sintomas inespecíficos manifestados na doença em estágio inicial e, conseqüentemente, diagnóstico tardio na maior parte dos casos.

Nesse sentido, é de fundamental importância diminuir o número de novos casos de câncer gástrico, o que pode ser efetivado pelo desenvolvimento de estudos científicos que contribuam para políticas públicas de caráter preventivo voltadas a essa patologia tão incidente e de diagnóstico difícil em sua fase precoce.

Para este fim, os fatores de risco ambientais, (p. ex.: tabagismo, infecção por *H. pylori*, hábitos alimentares) para câncer gástrico, ou seja, fatores que aumentam as chances de o indivíduo desenvolver a doença e que, por serem ambientais, são passíveis de intervenção, devem ser bem compreendidos.

Tendo em vista a grande relevância do tema para a saúde pública, o presente estudo busca indicar e analisar os principais fatores de risco ambientais para o desencadeamento do câncer gástrico, de modo a condensar conhecimentos que contribuam para futuras propostas de intervenção que visem minimizar a exposição da população aos referidos fatores, reduzindo assim as taxas de incidência e de óbitos por esta doença.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Analisar os fatores de risco ambientais associados ao câncer gástrico descritos em publicações existentes na literatura nos últimos 5 anos, objetivando a construção de conhecimento fundamentado e consistente de modo a contribuir para a prática médica de qualidade.

3.2 Específicos

- 1- Categorizar os fatores de risco ambientais para câncer gástrico.
- 2- Identificar a associação entre infecções virais e o câncer gástrico.
- 3- Identificar mecanismos pelos quais *Helicobacter pylori*, a ingesta de vegetais em conserva e a exposição a fumaça atuam na carcinogênese gástrica.
- 4- Avaliar o risco de carcinogênese imposto pelos fatores de risco descritos.
- 5- Descrever os principais grupos populacionais afetados pelos fatores abordados.

4. REFERENCIAL TEÓRICO

4.1 Epidemiologia

Apesar de a incidência de câncer gástrico estar diminuindo em algumas sociedades avançadas, ele ainda constitui sério risco à saúde, principalmente em países do Leste da Ásia, Leste Europeu, América Central e América do Sul, que possuem as maiores taxas de incidência da doença. (YUSEFI *et al.*, 2018; BRAY *et al.*, 2018).

É notável que a tendência decrescente da incidência global da doença está relacionada não só com um diagnóstico precoce, mas também com um melhor conhecimento e controle dos fatores de risco desta patologia. (DANWANG; BIGNA, 2019).

Segundo Frasnão (2021), no Brasil a Região Sudeste abriga o maior número de casos de CG, sendo São Paulo e Minas Gerais os estados com maior prevalência deste agravo, fato que pode ser explicado pelo fato de a Região Sudeste ser a mais populosa do país.

Sobre a Região Nordeste, segundo Araújo e colaboradores (2021), não é observada redução significativa nas taxas de incidência e mortalidade por câncer gástrico, em oposição a o que ocorre em outras regiões. Destacaram-se com maior número de óbitos por essa patologia os estados Ceará e Bahia, com predominância de indivíduos do sexo masculino, na faixa etária de 70 a 79 anos (25,9%), seguida por 60 a 69 anos (18,7%).

Nesse sentido, Neves e colaboradores (2021) constataram que na Região Norte houve crescimento gradual anualmente dos óbitos que tiveram como causa principal câncer de estômago no período de 2010 a 2019. Os estados do Pará (48,0%) e Amazonas (26,6%) se destacaram como os que mais apresentaram óbitos. Houve maior prevalência de casos após os 40 anos de idade, concentrados notoriamente na faixa de 60 a 79 anos (50,9%) e com predominância de indivíduos do sexo masculino (67,7%).

Portanto, como observado em outros estudos, nos estados mais populosos se observou maior número de casos relatados. Outrossim, a desproporcionalidade dos casos de CG entre homens e mulheres é expressiva, podendo ser explicada por hábitos de vida mais comuns ao gênero masculino, como o abuso de álcool e maus

hábitos alimentares. Ademais, observa-se maior prevalência em indivíduos acima dos 50 anos de idade (FRASÃO *et al.*, 2021).

4.2 Carcinogênese

A patogênese do câncer gástrico se manifesta através de modificações na mucosa gástrica sob ação de fatores ambientais, endócrinos e imunológicos que induzem a substituição das células normais por células neoplásicas (LOPES; CRUZ; ROCHA, 2020). Parte desse tipo de tumor geralmente acomete a camada da mucosa, surgindo na forma de irregulares pequenas lesões com ulcerações características de cânceres ou tumores malignos (GONÇALVES *et al.*, 2020).

As vias para o câncer gástrico são complexas e inter-relacionadas, incluindo metabólica, ambiental, epigenética, genômica, infecciosa, inflamatória e oncogênica. Envolvem diversos fatores de risco como infecção por *Helicobacter pylori*, dieta, tabagismo e consumo de álcool. (TOH; WILSON, 2020).

Segundo o modelo Correa de carcinogênese gástrica, ainda amplamente reconhecido, uma série de mudanças são precursoras para o tipo intestinal de carcinoma gástrico, representando uma sequência de etapas no processo pré-canceroso: gastrite não atrófica crônica, gastrite atrofia, metaplasia intestinal gástrica, displasia de baixo grau, displasia de alto grau e, por fim, adenocarcinoma gástrico. (CORREA, 1992).

A partir da mucosa normal, primeira alteração histológica na cascata de carcinogênese é a inflamação crônica ativa com gastrite crônica não atrófica, caracterizada pela presença de glândulas ou gastrite atrófica multifocal. As alterações histológicas subsequentes progridem para metaplasia completa, metaplasia incompleta e displasia de baixo e alto grau, seguidas por carcinoma. (JENCKS *et al.*, 2018).

O diagnóstico precoce e manejo apropriado destas condições pré-neoplásicas podem reduzir a mortalidade por CG. Portanto, várias estratégias de rastreamento têm sido propostas e variam em relação à incidência de câncer gástrico. (EUSEBI *et al.*, 2020).

4.3 Classificação

4.3.1 Características Clínicas

No Brasil, utiliza-se para o estadiamento oncológico o sistema tumor-linfonodo-metástase (TNM), que avalia profundidade do tumor, acometimento linfonodal e metástase a distância. Esse sistema mantém a seguinte classificação: T1, tumor invade a lâmina própria ou muscular da mucosa ou submucosa (T1a - tumor invade lâmina própria ou muscular da mucosa; T1b – tumor invade a submucosa); T2, tumor invade a muscular própria; T3 tumor penetra a subserosa, mas sem invadir o peritônio visceral; T4a, tumor invade a serosa; T4b, tumor invade estruturas adjacentes (ALMEIDA *et al.*, 2018). N0, sem invasão linfática regional; N1, 1 a 2 linfonodos regionais acometidos; N2, 3 a 6 linfonodos acometidos; N3, 7 ou mais linfonodos regionais acometidos (sendo N3a, 7 a 15 linfonodos; N3b 16 ou mais). Referente à metástase, M0 indica ausência de metástase à distância e M1 a confirma). Em conjunto, essas classificações podem ser agrupadas em 4 estágios clínicos (I, II, III e IV), em ordem crescente de disseminação tumoral (BRASIL, 2018; Brierley *et al.*, 2017).

A tomografia computadorizada (TC) de tórax, abdome e pelve é o principal método de estadiamento de câncer gástrico no Brasil (BARCHI *et al.*, 2020). Por meio da TC com multidetectores (TCMD) é possível avaliar a extensão da lesão para o tecido adiposo perigástrico, detectar linfonofopatia regional, sinais de carcinomatose peritoneal limitada, a presença de metástases a distância e invasão direta da lesão para órgãos adjacentes. (ALMEIDA *et al.*, 2018).

O câncer gástrico também pode ser classificado quanto à sua localização. Assim, existem dois principais subsítios topográficos: câncer gástrico de cárdia (que surge na área do estômago adjacente à junção esofagogástrica) e câncer gástrico não-cárdia (que surge em regiões mais distais do estômago). Existem diferenças entre esses dois tipos de CG em relação à epidemiologia descritiva e nos perfis de fatores de risco. Nesse sentido, entre homens é observada proporção de câncer gástrico não-cárdico para câncer gástrico cárdico de 40 para 1 na África subsaariana, enquanto na América do Norte e Oceania a proporção é de quase 1 para 1. No Reino Unido as taxas de câncer gástrico cárdico são 1,5 vezes maiores do que câncer gástrico não cárdico entre homens, enquanto entre as mulheres os dois tipos de câncer gástricos ocorrem em proporções comparáveis (1.5 e 1.7 por 100.000 mulheres). (THRIFT; EL-SERAG, 2020).

Outra classificação amplamente utilizada é a de Borrmann, baseada na aparência do tumor avaliado endoscopicamente ou por patologia macroscópica após

ressecação, de modo que é atualmente usada por cirurgiões e endoscopistas como indicador para prever a sobrevida em pacientes com CG avançado. (ZHAI *et al.*, 2020). Assim, o CG pode ser dividido em quatro tipos: tipo I, tumores polipoides com nítida demarcação do tecido mucoso adjacente; tipo II, carcinomas ulcerados com margens demarcadas e elevadas; tipo III, carcinomas ulcerados com margens indefinidas e infiltração na parede circundante; tipo IV, carcinomas com infiltração difusa, geralmente sem ulceração. (SONG *et al.*, 2020).

4.3.2 Características Histopatológicas

O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma, representando cerca de 90-95% dos casos. Outras neoplasias malignas do estômago menos comuns são: linfomas (4%), tumor neuroendócrino (3%) e tumor gastrointestinal estromal (GIST). (BARCHI *et al.*, 2020).

O adenocarcinoma gástrico é uma neoplasia epitelial maligna com diferenciação glandular originada na mucosa gástrica e representa um grupo biologicamente heterogêneo de tumores com relação à etiologia, histogênese, morfologia e características moleculares. (GULLO *et al.*, 2020).

As principais classificações histopatológicas são a de Laurén e da OMS. A classificação de Laurén, apesar de ser descrita em 1965, é ainda relevante. Ela distingue dois principais tipos, intestinal e difuso. O primeiro é composto por glândulas ou papilas, enquanto a segunda apresenta padrão de crescimento infiltrativo e é composta por células tumorais sem coesão celular. Já a classificação da OMS, de 2019, distingue 5 principais subtipos histopatológicos: adenocarcinoma tubular, composto por estruturas tubulares, glandulares ou acinares; carcinoma papilífero, apresentando arquitetura papilar digitiforme e eventuais estruturas glandulares; carcinoma pouco coeso, composto por células tumorais isoladas ou em pequenos aglomerados; adenocarcinoma mucinoso, definido pela presença de pools de mucina representando >50% do tumor; e carcinomas mistos, apresentando componente túbulo-papilar distinto e pouco coesivo. (GULLO *et al.*, 2020).

Ademais, esses tumores podem ser caracterizados por diferentes níveis de gastrina: tipo I, associado com gastrinemia muito alta resultante de gastrite autoimune; tipo II, presente em pacientes com neoplasia endócrina múltipla e apresenta níveis elevados de gastrina; tipo III, apresentando-se como síndrome Zollinger-Ellison, que

é a variante mais agressiva e mostrando nível normal de gastrina. (BIZZARO; ANTICO; VILLALTA, 2018).

4.4 Diagnóstico

O principal método de diagnóstico do câncer gástrico é a endoscopia digestiva alta com biópsia, cujo laudo deve conter informações precisas sobre os locais das lesões, tamanho, extensão, infiltração, distância da transição esofagogástrica e do piloro e descrevendo os locais de biópsia (BARCHI *et al.*, 2020). É sugerido que as biópsias sejam coletadas seguindo o protocolo de Sydney, sendo duas tiradas do antro e uma incisura, uma da curvatura menor e uma da curvatura maior, além de qualquer lesão suspeita durante a inspeção endoscópica. (BANKS *et al.*, 2019).

A detecção endoscópica e a caracterização de câncer gástrico precoce e lesões pré-cancerosas são críticas para estabelecer o risco de câncer e direcionar o tratamento e a vigilância adequados. As diretrizes de consenso da Sociedade Britânica de Gastroenterologia e da Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica definem um tempo mínimo de exame gástrico de 7 minutos, bem como a insuflação de ar suficiente para a visualização da mucosa, uso de mucolíticos (p. ex. *N*-acetilcisteína) e consideração de medicamentos inibidores do peristaltismo (p. ex. bromoprida) se as vistas forem obstruídas pelo movimento como padrões endoscópicos para maximizar a detecção de lesões da mucosa gástrica. (YAO *et al.*, 2020; YOUNG; PHILPOTT; SINGH, 2021).

Visando evitar o desconforto e ansiedade causados pelos supracitados métodos primários de diagnóstico para câncer gástrico, alguns avanços no desenvolvimento de biomarcadores moleculares para a detecção precoce de câncer gástrico vêm sendo alcançados recentemente, no entanto, biomarcadores úteis para o diagnóstico precoce ainda são limitados (WU *et al.*, 2019).

Os marcadores tumorais usados mais frequentemente na clínica compreendem antígeno embriocarcinogênico (CEA), os antígenos carboidratos (CA) – CA19-9, CA72-4, CA125, CA24-2, CA50, e pepsinogênio e alfa-fetoproteína (AFP), porém dispõem de baixa especificidade e baixa sensibilidade (NECULA *et al.*, 2019).

4.5 Prognóstico

A sobrevida do paciente e o tratamento indicado são diretamente impactados pelo estadiamento do câncer no momento do diagnóstico, sendo que pacientes

diagnosticados em estadiamento avançado e submetidos a cirurgias paliativas têm sobrevida em 5 anos de 36,8%. (MENDES *et al.*, 2021). Tumor de tipo difuso, sem cirurgia e sem quimioterapia aumentam significativamente o risco de morte (CORMEDI *et al.*, 2018). Nessa perspectiva, pacientes com diagnóstico de CG precoce, limitado à mucosa ou submucosa, têm um excelente prognóstico com taxa de sobrevida em 5 anos superior a 90%. A ressecção endoscópica dessas lesões precoces é o tratamento de escolha, com excelentes resultados a longo prazo. (PETRYSZYN; CHAPELLE; MATYSIAK-BUDNIK, 2020).

Escores úteis no prognóstico de pacientes com câncer, com destaque ao escore prognóstico de Glasgow (GPS), avaliam a resposta inflamatória sistêmica e são utilizados como indicadores pré-intervenção. O GPS avalia a proporção de proteína C reativa (PCR) e da albumina e apresentou ótimo valor prognóstico no câncer gástrico inoperável e é amplamente validado na avaliação clínica de rotina para pacientes com câncer. O aumento de PCR, devido à produção de citocinas inflamatórias, e a hipoalbuminemia, marcador de desnutrição e caquexia no câncer avançado também relacionados a expressão de citocinas pró-inflamatórias estão associados a piora na sobrevida global em pacientes com câncer gástrico que realizaram cirurgia e/ou quimioterapia, adjuvante ou paliativa (FIGUEIREDO *et al.*, 2021).

4.6 Fatores de risco

As causas do câncer são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, estando inter-relacionadas. As causas internas são determinadas geneticamente e estão ligadas, em grande parte, à capacidade de o organismo se defender das agressões externas. As causas externas, ou ambientais, referem-se ao meio ambiente e aos hábitos ou costumes próprios de uma sociedade. (CRUZ, *et al.*, 2018).

A infecção por *Helicobacter pylori* é considerada a causa mais fortemente associada ao CG, assim como a alimentação se apresenta como um dos mais relevantes. Populações com menores condições socioeconômicas podem apresentar maior prevalência de infecção por *H. pylori*, bem como estar sujeita com mais frequência a dieta com deficiências nutricionais, relacionados ao desenvolvimento de CG. (LEE; CESARIO, 2019; DIACONUS *et al.*, 2017).

Também são descritos com fatores de risco: tabagismo, etilismo, fatores socioeconômicos, idade, IMC e predisposição genética (BRUM *et al.*, 2021).

5. METODOLOGIA DA PESQUISA

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura de caráter analítico, baseada em periódicos previamente publicados que busca avaliar os fatores de risco que podem ter papel no surgimento do câncer gástrico, de modo a descrever tais fatores de risco e a forma como atuam na gênese da doença.

5.2 Protocolos utilizados e busca de literaturas

A revisão integrativa de literatura foi elaborada de acordo com a estratégia PICO – População, Intervenções, Controle, Desfecho: em produções científicas que abordem fatores de risco para câncer gástrico e carcinogênese (P), a exposição ao fator de risco (I), não exposição ao fator de risco (C), câncer gástrico (O) (SANTOS, 2007). Foi definido o tema norteador, que deve responder à seguinte pergunta: Quais são e como atuam os principais fatores de risco ambientais para câncer gástrico?

Como forma de auxiliar na elaboração e organização da revisão, foi utilizado o software desenvolvido para a síntese de revisões sistemáticas, State of the Art through Systematic Review (StArt) na versão 2.3.4.2, mediante busca de periódicos publicados no período de 2018 a 2023 nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science e Cochrane Library. Os recursos DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings) foram utilizados para selecionar os seguintes descritores: “risk factors”, “carcinogenesis”, “gastric cancer”, “stomach cancer”, “gastric neoplasm” e “stomach neoplasm”, interligados pelos operadores booleanos “AND” e “OR” para formar as combinações de palavras-chave: "risk factors" AND ("gastric cancer" OR "stomach cancer" OR "gastric neoplasm" OR "stomach neoplasm") AND carcinogenesis.

5.3 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão e exclusão foram elaborados tendo como base o mnemônico CoCoPop - Condição, Contexto e População (AROMATARIS; MUNN, 2017).

5.3.1 Critérios de inclusão:

- Condição: estudos que abordem câncer gástrico como desfecho;

- Contexto: estudos populacionais, casos controle, estudos de coorte e estudos experimentais;
- População: pacientes expostos a fator ambiental para CG;
- Artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023;
- Artigos publicados em língua portuguesa ou inglesa;
- Disponibilidade do periódico na íntegra;

5.3.2 Critérios de exclusão:

- Condição: estudos que não alcançaram o CG como desfecho;
- Contexto: estudos que trabalhem apenas com pacientes em ambiente hospitalar;
- População: trabalhos que abordem pacientes pediátricos;
- Não adequação ao tema;
- Artigos publicados anteriormente ao ano de 2018;
- Artigos escritos em idiomas que não inglês ou português;
- Duplicação entre as bases;
- Artigos com temática repetida, sendo considerado o trabalho com maior nível de evidência;
- Artigos não originais e/ou não experimentais (capítulos de livro, resumos, patentes, resumo de conferência, resumo de reunião, editorial)

5.4 Análise de literaturas

O processo da análise dos dados obtidos foi realizado por dois revisores e em etapas. A princípio, a etapa inicial ocorreu mediante busca dos periódicos por meio das combinações de palavras-chave nas bases de dados selecionadas e aplicação do filtro correspondente ao período de publicação – selecionando artigos publicados entre os anos de 2018 e 2023, que tenham acesso livre ao texto na íntegra e sejam publicados em língua portuguesa ou inglesa.

Em segundo plano, os dois revisores executaram leitura dos títulos dos artigos como forma de primeira seleção daqueles que estão de acordo com o tema abordado por este trabalho. Em seguida a terceira etapa foi executada, também pelos dois revisores, consistindo na apuração dos periódicos selecionados por meio da leitura das palavras-chave e resumos observando adequação ao tema proposto e se o artigo

responde ao objetivo principal da pesquisa. A quarta etapa consistiu na leitura dos artigos na íntegra, aplicando os critérios de inclusão e exclusão citados acima, de modo a produzir a seleção final de artigos.

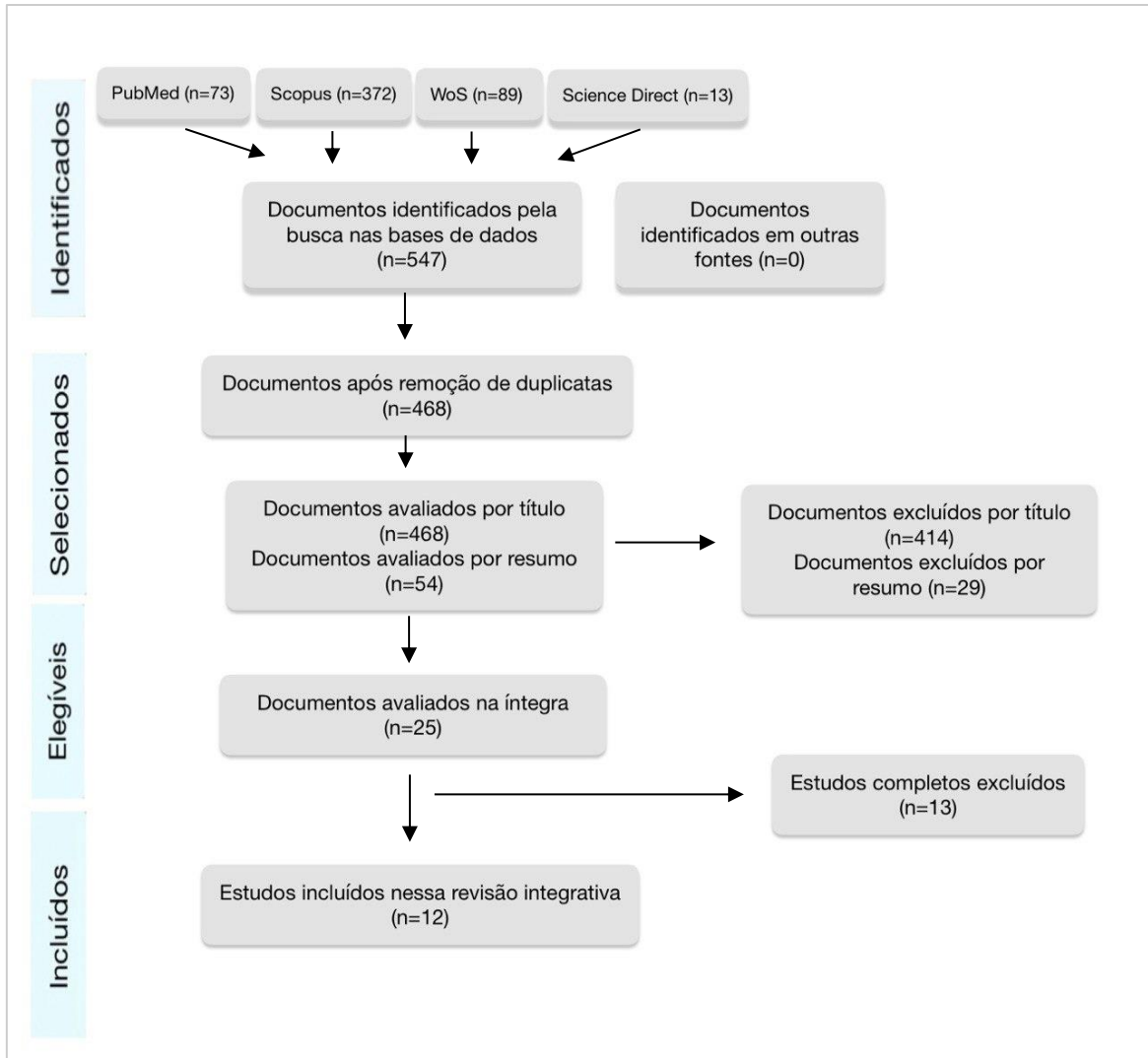
Por fim, os dois revisores realizaram leitura interpretativa dos periódicos selecionados buscando a extração de dados, com relação às características metodológicas dos estudos, nível de evidência segundo “*Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford: Níveis de Evidência (Março 2009)*” (UNIVERSITY OF OXFORD, 2009), presença de viés (de seleção ou de aferição), intervenções e resultados obtidos. Em seguida a discussão dos dados coletados foi realizada com o intuito de organizar logicamente as informações levantadas, de modo a contemplar os objetivos geral e específicos estabelecidos.

5.5 Apresentação dos resultados

Os resultados foram organizados em fluxograma (Figura 1) adaptado das Recomendações PRISMA – Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PAGE, *et al.*, 2021). Foram obtidos 547 artigos selecionados por meio dos descritores apresentados acima, sendo 372 da plataforma Scopus, 89 da Web of Science, 73 da PubMed e 14 da Science Direct. Inicialmente foram destacados os artigos duplicados por meio do software StArt (Figura 1).

A síntese, a partir da leitura integral dos artigos, objetivou apresentar de forma clara os dados obtidos dos trabalhos selecionados, de forma integrativa, abordando o desenho de estudo, metodologia aplicada e os resultados relevantes alcançados. Dessa maneira, o texto seguiu a seguinte organização: (1) Introdução; (2) Justificativa; (3) Objetivos; (4) Referencial teórico; (5) Resultados; (6) Discussão; (7) Conclusão; (8) Referências.

Figura 1 - Fluxograma de resultados



FONTE: Elaborado pelo autor do trabalho.

6. Resultados

Um total de 547 artigos foram encontrados, porém apenas 12 foram incluídos baseado nos critérios de inclusão/exclusão:

Autor	Título e ano de publicação	Síntese
Palrasu, Manikandan; Zaika, Elena; Paulrasu, Kodisundaram; Gokulan, Ravindran C.; Suarez, Giovanni; Que, Jianwen; El-Rifai, Wael; Peek Jr, Richard M.; Garcia-Buitrago, Monica; Zaika, Alexander I.	O patógeno <i>Helicobacter pylori</i> inibe a resposta celular ao estresse oncogênico e apoptose. 2022.	Neste estudo experimental, com componente <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , foram utilizadas linhagens de células epiteliais gástricas humanas AGS e SNU1, adquiridas da ATCC (American Type Culture Collection) e linha celular epitelial gástrica imortalizada GES1, obtidas da Universidade de Miami. Foram usadas cepas de <i>H. pylori</i> B128, 7.13 e PMSS1, bem como seus mutantes isogênicos <i>cagA</i> - e <i>cagE</i> -. Células gástricas foram co-cultivadas com <i>H. pylori</i> . O estudo demonstrou que a proteína CagA reorganiza o sistema ubiquitina-proteassoma, que controla níveis de p14ARF, um regulador chave para a resposta ao estresse oncogênico. Foi observado aumento do UFL e diminuição de proteínas SIVA1 e ARF em células infectadas, tanto <i>in vivo</i> quanto <i>in vitro</i> . A diminuição da proteína ARF leva à inibição da apoptose e da resposta ao estresse oncogênico, podendo promover o câncer gástrico.
Choi, Sang I.; Yoon, Changwan; Park, Mi R.; Lee, DaHyung; Kook, Myeung-Cherl; Lin, Jian-Xian; Kang, Jun H.; Ashktorab, Hassan; Smoot, Duane T.; Yoon, Sam S.; Cho, Soo-Jeong.	Expressão de CDX1 induzida por <i>Helicobacter pylori</i> que expressa CagA promove tumorigênese gástrica. 2019.	O estudo experimental, com componente <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i> , utilizou células epiteliais gástricas humanas normais HFE 145 (Howard University) e células de CG humano SNU1, SNU5, SNU16, SNU 216, SNU 638 E SNU668 (adquiridas do Banco de Linhagem Celular Coreano), além de células de câncer gástrico humano AGS e MKN28, KATOIII, YCC-2 e NCI-N87 (obtidas da ATCC). 40 pacientes diagnosticados com gastrite ou CG foram incluídos. foi realizado teste de urease, coloração de Wright-Giemsa ou sorologia para o diagnóstico de infecção por <i>H. pylori</i> . Expressão de CDX1 foi determinada usando Western blotting e densitometria. O trabalho concluiu que a expressão aberrante de CDX1, que pode ser desencadeada por CagA secretada por <i>H. pylori</i> promove proliferação, invasão/migração, intestinalização de células epiteliais

		gástricas e indução de fenótipo semelhante a células-tronco que leva ao desenvolvimento de câncer.
Pan, Guoqing; Wang, Xianwen; Wang, Yingxia; Li, Rui; Li, Geng; He, Ying; Liu, Shiyue; Lou, Yonghui; Wang, Liqiong; Lei, Zi.	<i>Helicobacter pylori</i> promove câncer gástrico ao aumentar a expressão da semaforina 5A via sinalização ERK/MMP9. 2021.	Neste estudo experimental, foram coletadas amostras de 200 pacientes com CG, os quais foram diagnosticados pós exame patológico. As linhagens de células de câncer gástrico humano MKN28, SGC7901 e SGC7901-siScrambled que foram transfectadas com plasmídeo expressando semaforina 5A, e SGC7901-siSema 5 ^a foram usadas. No modelo <i>in vivo</i> , 30 ratos Sprague-Dawley tiveram a mucosa gástrica analisada para detecção de semaforina 5A e teste rápido de urease, coloração de Giemsa modificada e coloração de Warthin-Starry foram utilizadas. Para avaliar invasão, as células foram semeadas em câmaras de Transwell revestidas com Matrigel, sendo a invasão determinada pela quantidade de células que penetrou o Matrigel. O estudo concluiu que <i>H. pylori</i> promove a invasão e metástase de câncer gástrico aumentando a expressão de semaforina 5A pela via de sinalização ERK/MMP9.
Ouyang, Yaobin; Liu, Gongmeizi; Xu, Wenting; Yang, Zhen; Li, Nianshuang; Xie, Chuan; Zhou, Chun; Chen, Jiang; Zhu, Yin; Hong, Junbo; Lu, Nonghua.	<i>Helicobacter pylori</i> induz transição epitelial-mesenquimal na carcinogênese gástrica por meio da via de sinalização AKT/GSK3 β . 2021.	Neste estudo experimental, mostras de tecido gástrico de 165 pacientes foram coletadas do antro e individualmente de lesões de cada paciente, seguindo o sistema de Sydney atualizado. Foi utilizado teste rápido de urease e coloração de Giemsa para detectar <i>H. pylori</i> . Foram utilizados 79 gerbilos machos, sendo divididos em grupo controle e grupo infecção, que recebeu cepas de <i>H. pylori</i> . O estudo avaliou a relação entre infecção por <i>H. pylori</i> , a via de sinalização AKT/GSK3 β e transição epitelial-mesenquimal (EMT), que é envolvida no desenvolvimento e progressão do CG. O estudo indicou que a infecção por <i>H. pylori</i> ativa AKT, levando a fosforilação e inativação do GSK3 β , promovendo desenvolvimento de EMT em estágio inicial.

Wang, Jianjin; Yao, Yongliang; Zhang, Quinghui; Li, Shasha; Tang, Lijun	Resposta inflamatória induzida por <i>Helicobacter pylori</i> na acarcinogênese de células GES-1 do epitélio gástrico. 2019.	Neste estudo experimental, foram utilizadas células GES-1 do epitélio gástrico normal humano. A cepa 26695 de <i>H. pylori</i> foi cultivada em placas comerciais para <i>H. pylori</i> . A apoptose das células foi avaliada usando kit de Detecção de Apoptose Anexina V-FITC. Para a quantificação de citocinas inflamatórias foi utilizado método ELISA. A avaliação de invasão celular ocorreu por meio de placas de Transwell. Foi observada aumento da produção de citocinas inflamatórias estimulado por <i>H. pylori</i> e que os eventos inflamatórios em questão contribuem para a ocorrência de câncer gástrico. CD44 (associado com células-tronco cancerígenas) e CD54 tiveram maior expressão em células epiteliais após infecção por <i>H. pylori</i> e foram expressas anormalmente na mucosa de pacientes com gastrite infectada ou câncer gástrico. O estudo demonstrou que <i>H. pylori</i> é fator de risco para CG e que a resposta inflamatória induzida pela infecção por <i>HP</i> foi associada a carcinogênese celular.
Wang, Hui; Chen, Xin-Zu; Chen, Xiao-Long; Zhang, Wei-Han; Liu, Kai; Wang, You-Juan; Tang, Huai-Rong; Hu, Jian-Kun.	Associações entre a exposição ao vírus da hepatite B e o risco de cânceres do sistema digestivo extra-hepático: um estudo de caso-controle de base hospitalar (SIGES). 2021.	Neste caso-controle, foram selecionados pacientes com cânceres de sistema digestivo extra-hepáticos (n = 4785), sendo que 1.356 tem diagnóstico de câncer gástrico. 57.499 pacientes controles sem câncer foram incluídos. A correspondência do escore de propensão foi realizada para reduzir viés. Modelo logit multinomial e modelo de regressão logística condicional foram usados para avaliar o risco de câncer de acordo com marcadores e classificação sorológica de HBV. Testes de marcadores tumorais (CA125, CA19-9, CEA e AFP) foram realizados. HBsAg teve associação positiva com câncer gástrico (OR = 1.41, 95% CI: 1.07 – 1.85) e anti-HBs foi fator de proteção (OR = 0.73, 95% CI 0.62 – 0.85), associando infecção por HBV com potencial aumento no risco de câncer gástrico.

<p>Chen, Chu-Wei; Cheng, Jur-Shan; Chen, Tai-di; Le, Puo-Hsien; Ku, Hsin-Ping; Chang, Ming-Ling.</p>	<p>O risco irreversível de câncer gástrico associado ao HCV após terapia baseada em interferon: um estudo conjunto de casos hospitalares e coortes de base populacional em todo o país. 2019.</p>	<p>O estudo de coorte usou dados de nível nacional (Taiwan), constituindo 3 grupos de pacientes como amostra: tratados contra HVC (n=7.545); não tratados contra HCV(n=30.180), que foram diagnosticados com hepatite C, receberam hepatoprotetores, mas não receberam nenhuma terapia anti-HCV; não infectados com HCV (30.180), que não tinham diagnóstico de HCV, nem receberam medicações. O diagnóstico de infecção por <i>H. pylori</i> foi realizado por teste rápido de urease, histologia ou teste expiratório de ureia. O estudo mostrou menor incidência de câncer gástrico em pacientes não infectados por HCV e incidência indiferente entre pacientes tratados contra HCV e não tratados contra HCV, indicando que o risco de câncer gástrico associado ao HCV pode não ser revertido por terapia anti-HCV INF-baseada. A infecção por HCV, sexo masculino e idade \geq 49 anos foram fatores relacionados ao desenvolvimento de CG. Nenhuma célula core-positiva pôde ser demonstrada no tecido de câncer gástrico.</p>
<p>Tavakoli, Ahmad; Monavari, Seyed H.; Mohammadi, Farid S.; Kiani, Seyed J.; Armat, Saber; Farahmand, Mohammad</p>	<p>Associação entre infecção pelo vírus Epstein-Barr e câncer gástrico: uma revisão sistemática e meta-análise. 2020.</p>	<p>Na revisão sistemática e meta-análise, foram selecionados 71 artigos (30 casos-controle e 41 de design transversal) de 26 países diferentes. Foi observada prevalência agrupada de EBV entre pacientes com câncer gástrico de 8.77% (95% IC: 7.73-9.92%, I²: 83.2%). A prevalência de EBV foi 1,9 vezes maior no sexo masculino do que no sexo feminino, no entanto, a estimativa OR para câncer gástrico associado ao EBV foi maior entre as mulheres do que entre os homens (P=0,06), concluindo que mulheres são 1,5 vezes mais propensas a desenvolver CG associado a EBV. Para determinar associação entre infecção por EBV e CG, foi realizada análise de pares combinados de estudos de caso-controle e o OR agrupado foi calculado em 18.56, indicando associação positiva robusta.</p>

<p>Yang, Shuangfeng; Lv, Yanping; Wu, Chuanheng; Liu, Baoying; Shu, Zhixiong; Lin, Yulan</p>	<p>Ingestão de vegetais em conserva afeta os metabólitos do câncer gástrico. 2020.</p>	<p>Neste estudo de coorte, foram recrutados 365 pacientes com CG e 347 controles, e foram divididos em 3 subgrupos de acordo com a ingestão de vegetais em conserva nos últimos 10 anos: (1) sem ingestão de vegetais em conserva; (2) ingestão \leq 350 g/semana; (3) ingestão $>$ 350g/semana. Foi aplicado questionário de frequência alimentar (QFA) e um segundo questionário para avaliar exposição a outros fatores de risco. Foram coletados 5 ml de sangue venoso periférico para processamento do plasma por cromatografia líquida de alta performance. Foram identificados 9 metabólitos alterados (glutathione, paraxantina, guanosina trifosfato, testosterona, N-acetilmuramato, guanosina, dihidrobiopterina, citidina trifosfato e 11-transleucotrieno C4) em pacientes com CG entre os grupos de consumo de vegetais em conserva. A via de biossíntese do folato foi significativamente alterada.</p>
<p>Kayamba, Violet; Zyambo, Kenekwa; Mulenga. Chola; Mwakamui, Simutanyi; Tembo, Mizinga J.; Shibemba, Aaron; Heimbürger, Douglas C.; Atadzhanov Masharip; Kelly, Paul</p>	<p>A exposição à fumaça da biomassa está associada ao câncer gástrico e provavelmente mediada por estresse oxidativo e dano ao DNA: um estudo de caso-controle. 2020</p>	<p>Neste estudo de caso-controle, os participantes incluídos foram 72 pacientes com adenocarcinoma gástrico e 244 controles. Foi aplicado questionário para avaliar exposição a fatores de risco ambientais e foram utilizados ensaios imunoenzimáticos e cromatografia líquida de alta frequência para avaliar exposição biológica à fumaça de biomassa e a presença de estresse oxidativo. Câncer gástrico foi associado a baixo status socioeconômico, exposição frequente a fumaça de biomassa e ao consumo regular de carne processada. Exposição à fumaça de biomassa também foi associada a estresse oxidativo em pacientes controles. Ingestão de frutas e vegetais foi fator de proteção contra o câncer de estômago.</p>

<p>Kim, Young M.; Kim, Jie-Hyun; Baik, Su J.; Chun, Jaeyoung; Youn, Young H.; Park, Hoyojin.</p>	<p>Sarcopenia e obesidade sarcopênica como novos fatores de risco para carcinogênese gástrica: um estudo de coorte de exames de saúde. 2019.</p>	<p>O estudo de coorte contou com 8.356 pacientes, os quais tiveram seus dados coletados retrospectivamente de prontuários eletrônicos. Sarcopenia foi definida como índice de músculo esquelético < 1 desvio padrão abaixo da média específica para adultos saudáveis de 20 a 39 anos. Obesidade foi definida como $IMC \geq 25$ kg/m² e obesidade sarcopênica como coexistência de sarcopenia e obesidade. Foi aplicado questionário sobre outros fatores de risco e avaliação endoscópica do estômago com biópsia e teste rápido de urease, além de IgG sérica para <i>H. pylori</i> realizados. Obesidade sarcopênica (OR = 4.139, 95% CI 1.304-13.133, $P = 0.016$) e sarcopenia (OR = 1.201, 95% CI: 1.039-1.387, $P = 0.013$) foram fatores de risco significantes para CG e condições gástricas pré-cancerígenas.</p>
<p>Sun, Dianquin; Lei, Lin; Xia, Changfa; Li, He; Cao, Maomao; He, Siyi; Zhang, Zhiyi; Gou, Guizhou; Song, Guohui; Peng, Ji; Chen, Wanqing</p>	<p>Disparidades sociodemográficas no câncer gástrico e na cascata pré-cancerosa gástrica: um estudo de base populacional. 2022</p>	<p>Neste estudo populacional, foram selecionados 27.094 participantes, entre 40-69 anos em 81 vilas de áreas de risco (incidência de câncer gástrico $> 30/100.000$ hab.) da China, utilizando dados de linha de base de estudo prospectivo anterior, seguido de entrevista com os participantes. Foram coletadas informações a respeito do nível educacional, estado civil, número de membros na família e renda familiar anual. O diagnóstico e classificação de lesões gástricas ocorreu por endoscopia com biópsia. Foi utilizada regressão de Poisson modificada para mensurar associações entre o fator sociodemográfico com cada categoria de lesão gástrica. Idade e sexo masculino mostraram associações significativas com todas as lesões gástricas. Foi identificado que pessoas com maiores níveis educacionais e status socioeconômico possuíram menor risco de desenvolver lesões neoplásicas do que as sem educação formal.</p>

7. Discussão

7.1 *H. pylori* – mecanismos e inflamação

Dentre os doze estudos selecionados, cinco abordaram a infecção por *Helicobacter pylori* como fator de risco para câncer gástrico e as vias pelas quais a bactéria leva à carcinogênese. Nesse sentido, foi observado que a proteína CagA (secretada por *H. pylori*) possui importante papel durante o processo, visto que é responsável por reorganizar o sistema ubiquitina-proteassoma na célula epitelial gástrica, o qual controla os níveis de p14ARF, um regulador chave para a resposta ao estresse oncogênico, de modo a diminuir a expressão da proteína ARF e, conseqüentemente, inibindo a apoptose e a resposta ao estresse oncogênico, ($p < 0.05$). Análise de variância – ANOVA – de uma via ou *t* de Student foram usados para análise estatística (PALRASU, *et al.*, 2022). Ademais, a proteína CagA desencadeia a expressão aberrante de CDX1 – caudal type homeobox 1, um fator de transcrição que desempenha importante papel na metaplasia intestinal humana, promovendo proliferação, invasão, migração, metaplasia intestinal de células do epitélio gástrico e indução de fenótipo semelhante a células-tronco que leva ao desenvolvimento de CG ($p < 0.05$ por *t* de Student) (CHOI, *et al.*, 2019).

Ademais, duas vias de sinalização envolvidas no desenvolvimento e progressão do câncer gástrico foram identificadas. A via de sinalização de proteínas quinase reguladas por estímulos extracelulares/metaloprotease de matriz 9 (ERK/MMP9) é ativada por semaforina 5A, uma proteína integral de membrana que é regulada positivamente por *H. pylori* e é superexpressa em tecidos de câncer gástrico. A semaforina 5A ativa a proteína ERK, elevando os níveis de metaloprotease de matriz 9, enzima que digere a matriz extracelular e liberando as células do câncer da matriz e possibilitando a invasão tecidual e metástases ($p \leq 0.05$ considerado significativo por ANOVA) (PAN, 2021). A via de sinalização AKT/GSK3 β , também induzida por *H. pylori*, estimula a transição epitelial-mesenquimal – EMT. AKT, uma proteína quinase serina/treonina é associada a vias de sinalização que promovem proliferação celular, sobrevivência e inibição de apoptose. GSK3 β é uma proteína quinase serina/treonina que está abaixo da AKT na via de sinalização. Foi demonstrado que a infecção por *H. pylori* aumentou significativamente a expressão de AKT e GSK3 β fosforiladas, as quais estão associadas ao aumento de proteínas associadas ao desenvolvimento de EMT,

promovendo invasão de CG ($p \leq 0.05$ por ANOVA de uma via ou teste de Kruskal-Wallis) (OUYANG, *et al.*, 2020).

Ponderando sobre a resposta inflamatória induzida por *Helicobacter pylori*, foi demonstrado aumento de citocinas inflamatórias (principalmente IL-8 e IL-23) induzido por *H. pylori*, além da expressão anormal de marcadores de superfície celular associados a ligação de leucócitos durante o processo inflamatório e a células-tronco cancerígenas (CD54 e CD44) na mucosa de pacientes com gastrite ou CG infectados por *H. pylori*. Os experimentos demonstraram que reações inflamatórias significativas e reações cancerígenas primárias foram induzidas a células epiteliais gástricas por *H. pylori* e as respostas inflamatórias induzidas pela infecção foram associadas à carcinogênese celular (WANG, *et al.*, 2019).

7.2 Vírus

Considerando a ação de agentes virais, a associação entre o vírus da hepatite B (HBV) foi avaliada em um estudo de caso-controle que contou com amostra de 1.356 pacientes com diagnóstico de CG e 59.496 controles, dos quais 1.356 foram pareados com pacientes portadores de CG. O estudo observou correlação positiva entre câncer de estômago e HBsAg antes (*odds ratio* (OR) = 1;30, 95% IC: 1.08-1.57) e após o pareamento (OR = 1.39, 95% IC: 1.05-1.85) dos participantes. Comparado ao subgrupo de não infectados e vacinados, o subgrupo de participantes HBsAg + inativos ou com infecção ativa por HBV foi associado com maior risco de CG (OR = 1.41, 95% IC: 1.03-1.93). No entanto, o mecanismo pelo qual a infecção por HBV aumenta o risco de câncer deve ser investigado (WANG, *et al.* 2021).

O vírus da hepatite C (HCV) foi investigado em um estudo de coorte no qual 7.545 pacientes HVC-tratados, 30.180 HCV-infectados não tratados e 30.180 pacientes não infectados foram avaliados. O estudo observou menor incidência de CG nos pacientes não infectados (Incidência cumulativa (CI) = 0.146%; 95% Intervalo de confiança (IC): 0.071-0.280%) que em pacientes que foram infectados, tratados (CI = 0,452%; 95% IC: 0.149-1.136%) ou não tratados (CI = 0.472%, 95%; IC: 0.274-0.776) $p = 0.0028$, sem diferença relevante de incidência nos últimos dois grupos, indicando que o HCV é possível fator de risco para CG, assim como HBV, e esse risco não é reduzido mesmo após o tratamento adequado (CHEN, *et al.*, 2019).

Em uma revisão sistemática e meta-análise, o vírus Epstein-Barr (EBV) foi avaliado quanto sua associação com CG. Para análise estatística foram utilizados

modelo de efeitos aleatórios baseado no método DerSimonian-Laird e estatísticas I^2 . Para avaliar possíveis vieses, um gráfico de funil de Fogg foi construído. A pesquisa analisou 71 estudos de 26 países e revelou prevalência de EBV entre pacientes com CG é de 8,77%. O estudo mostrou que a infecção por EBV está associada a aumento em mais de 18 vezes do risco de desenvolver câncer gástrico (OR 18.56, 95% IC: 15.68-12.97; $I^2 = 55.4\%$) e incidência de EBV 1.9 vezes maior em homens do que em mulheres ($P < 0.0001$), apesar de constatar risco de CG EBV-associado 1.5 vezes maior em mulheres ($P = 0.06$), o que pode ser explicado por diferentes fatores genéticos, estilo de vida ou condições hormonais entre os dois gêneros. (TAVAKOLI, *et al.*, 2020).

7.3 Fatores dietéticos

No que diz respeito a fatores dietéticos, a ingestão de vegetais em conserva foi associada à doença em um estudo de coorte com amostra de 365 pacientes com CG e 347 indivíduos saudáveis, divididos em 3 grupos de acordo com frequência de ingesta desses vegetais, foi associada à alteração de nove metabólitos – testosterona, di-hidrobiopterina, guanosina, guanosina-trifosfato, N-acetilmuramato, glutathione, paraxantina, cistidina-trifosfato, 11-transleucotrieno-C4, os quais tiveram abundância relativa entre grupos com alta ingesta de vegetais em conserva, baixa ingesta de vegetais em conserva e controles estatisticamente diferente ($p < 0.05$). Tais metabólitos foram associados à ocorrência de CG (OR / 95% IC: 1.29; /1.11-1.50; 1.63 / 1.39-1.92; 1.34 / 1.15-1.56; 0,74 / 0.06-0.88; 0.77 / 0.66-0.90; 1.28 / 1.10-1.49; 1.29 / 1.11-1.51; 2.31 / 1.91-2.79; 1.29 / 1.11-1.50; respectivamente). Também foram agrupados em análise de via, que foi usada para extrair informações biológicas dentro de redes biológicas de vias metabólicas, na qual a via de biossíntese de folato mostrou alteração significativa ($p < 0.05$). Desse modo, a ingestão de vegetais em conserva foi associada a maior risco de desenvolver câncer de estômago e a provável via de carcinogênese identificada. Análise discriminante de mínimos quadrados ortogonal parcial (OPLS-DA) e teste t bilateral univariado foram utilizados na análise estatística. (YANG, *et al.*, 2020).

Outrossim, um estudo de caso-controle investigou a associação entre exposições ambientais e dietéticas, por meio da aplicação de questionários, ensaios imunoenzimáticos e cromatografia líquida de alta eficiência. Para análise estatística foram usados teste exato de Fischer ou teste chi-quadrado para avaliar associação

entre as variáveis e o teste de Kruskal-Wallis usado para determinar associação entre vários grupos de variáveis contínuas. O câncer gástrico do tipo intestinal foi associado à exposição à fumaça de biomassa, sendo mediado por estresse oxidativo. A exposição foi mensurada pelos níveis de metabólito de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, um dos principais grupos constituintes da fumaça de biomassa e a estimativa de estresse oxidativo por meio de biomarcadores. Além disso, foi observada correlação entre o consumo regular de carne processada, bem como o grupo populacional com baixo status socioeconômico, com aumento no risco de desenvolver CG (OR, 6.4; 95% IC, 1.3 a 31.8; $P = .022$) (KAYAMBA, *et al.*, 2020).

A sarcopenia e obesidade sarcopênica foram avaliadas em estudo de coorte, foi observado que a obesidade sarcopênica foi fator de risco significativo para o câncer gástrico (OR = 4.139, 95% IC: 1.304 – 13.133, $P = 0.016$) e a sarcopenia foi fator associado a condições pré-cancerígenas gástricas (OR = 1.201, 95% IC: 1.039 – 1.387, $P = 0.001$). Além disso, DM também foi associado ao CG (OR = 5.152, 95% IC: 1.624 – 16.347, $P = 0.005$), sugerindo provável papel da síndrome metabólica na carcinogênese gástrica, o qual deve ser melhor investigado (KIM, *et al.*, 2019).

7.4 Fatores sociodemográficos

Fatores sociodemográficos também foram explorados em um estudo de base populacional, que avaliou a população de áreas de alto risco da China, contando com uma amostra de 27.094 participantes. Foi observado que apenas idade avançada e sexo masculino mostraram associação significativa com todas as lesões gástricas da cascata de Correa, com risco relativo (RR) da idade aumentando de acordo com a gravidade das lesões, partindo de 1.01 referente gastrite não atrófica para 1.13 referente a CG, e RR comparando mulheres e homens partindo de 0.95 para 0.29. Verificou-se também que participantes com baixo nível educacional e o baixo status socioeconômico - SES (variável aplicada no estudo que considera nível educacional, estado civil, número de membros na família, renda familiar anual) tiveram maior risco de lesões neoplásicas do que participantes com SES médio (RR: 0.83, 95% IC: 0.74-0.93). Em resumo, pessoas do sexo masculino, com idade avançada e de baixo status socioeconômico são do grupo populacional de maior risco (SUN, *et al.*, 2022).

8. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos por esta revisão integrativa, os principais fatores de risco para CG relatados foram: a infecção por *Helicobacter pylori*, infecção pelos vírus HBV, HCV e HBV, exposição à fumaça de biomassa, a ingestão regular de vegetais em conserva e carnes processadas, a sarcopenia, a obesidade sarcopênica, e baixos níveis sociodemográficos. O processo de carcinogênese por *H.pylori*, exposição a fumaça de biomassa e ingestão de vegetais em conserva foi descrito.

Existem algumas limitações nesta pesquisa: quanto ao nível de evidência, apenas um estudo de meta-análise está entre os artigos selecionados e foi incluído estudo de base populacional, nível 2c de acordo com os níveis de evidência do Centro de Medicina Baseada em Evidências de Oxford. Além do mais, este estudo de base populacional que analisa uma população oriental foi selecionado devido escassez de estudos nacionais sobre o tema, além de apenas populações de risco terem sido avaliadas, de forma que o resultado não pode ser generalizado e sendo necessários novos estudos que abordem a população em geral para melhor avaliação.

Apesar de a associação entre ingestão de vegetais em conserva e CG ter sido identificada no público oriental, há uma limitação na extrapolação dos resultados para a coletividade brasileira devido as diferenças culinárias entre essas populações.

Por fim, sugere-se o desenvolvimento de futuros trabalhos que busquem esclarecer o mecanismo preciso da carcinogênese gástrica causada por alguns fatores (sarcopenia, obesidade sarcopênica, HBV, HCV e HBV), visto que esta revisão pôde apenas expor a associação entre tais agentes e o CG. Também é importante a elaboração de estudos populacionais brasileiros, como forma de melhor caracterizar como os fatores de risco para CG acometem a coletividade nacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M. F. A.; VERZA L.; BITENCOURT, A. G. V.; BOAVENTURA, C. S.; BARBOSA P. N. V. P.; CHOJNIK R. Tomografia computadorizada com protocolo gástrico e de gastroscopia virtual no estadiamento do câncer gástrico: experiência inicial. **Radiol Bras.**; v. 51 n.4, p. 211-217. 2018.

ARAÚJO, J. M. D.; ANDRADE JÚNIOR, F. P.; MAIOR, F. N. S. Tendência de mortalidade por câncer gástrico o nordeste brasileiro. **Revista Saúde (Santa Maria)**, v. 47, n. 1, 2021.

AROMATARIS, E; MUNN, Z. Joanna Briggs Institute reviewer's manual. Adelaide: **Joanna Briggs Institute**; 2017

BANKS, M.; GRAHAM, D.; JANSEN, M.; GOTODA, T.; CODA, S.; DI PIETRO, M.; UEDO, N.; BHANDARI, P.; PRITCHARD, D. M.; KUIPERS, E.; RODRIGUEZ-JUSTO, M.; NOVELLI, M. R.; RAGUNATH, K.; SHEPERD, N.; DINIS-RIBEIRO, M. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. **Gut**, v. 68, n. 9, p. 1545-1575, 2019.

BARCHI, L. C.; RAMOS, M. F. K.; DIAS, A. R.; ANDREOLLO, N. A.; WESTON, A. C.; LOURENÇO, L. G.; MALHEIROS, C. A.; KASSAB, P.; ZILBERSTEIN, B. II Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico realizado pela Associação Brasileira de Câncer Gástrico. **ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)**, v. 33, 2020.

BIZZARO, N.; ANTICO, A.; VILLALTA, D. Autoimmunity and gastric cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 2, p. 377, 2018.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas: Adenocarcinoma de estômago**. Brasília, 2018.

BRAY, F.; FERLAY, J; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v. 68, n.6, p. 394-424. 2018.

BRIERLEY, J. D.; GOSPODAROWICZ, W. K.; WITTEKIND, C. **TNM classification of malignant tumors. 8th ed**. Oxford, UK: Wiley Blackwell, 2017.

BRUM, L. S.; DANTAS, C. M. M.; MACHADO, M. S.; ALMEIDA, M. S.; LINHARES, I. C.; FERRAZ, A. R. Estudo sobre câncer gástrico, seus fatores de risco e prognósticos: uma revisão integrativa. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, v. 38, p. e9214, 2021.

CHEN, C.; CHENG, J.; CHEN, T.; LE, P.; KU, H.; CHANG, M. The irreversible HCV-associated risk of gastric cancer following interferon-based therapy: a joint study of hospital-based cases and nationwide population-based cohorts. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 12, p. 1-13, 2019.

CHOI, S. I.; Y, C.; PARK, M. R.; LEE, D.; KOOK, M.; LIN, J.; KANG, J. H.; ASHKTORAB, H.; SMOOT, D. T.; YOON, S. S.; CHO, S. CDX1 expression induced by CagA-expressing *Helicobacter pylori* promotes gastric tumorigenesis. **Molecular Cancer Research**, v. 17, n.11, 2019.

CORMEDI, M. C. V.; KATAYAMA, M. L. H.; GUINDALINI, R. S. C.; FARAJ, S. F.; FOLGUEIRA, M. A. A. K. Survival and prognosis of Young adults with gastric cancer. **Clinics**, v. 73, 2018.

CORREA, P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on cancer epidemiology and prevention. **Cancer research**, v. 52, n. 24, p. 6735-6749, 1992.

CRUZ, A. I. B. M.; PINTO, L. F. R.; THULER, L. C. S.; BERGMANN, A.; Perfil dos pacientes com câncer de esôfago diagnosticados entre 2002 e 2010 no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 4, p. 471-477, 2018.

DANWANG, C.; BIGNA, J. J. Epidemiology of gastric cancer in Africa: a systematic review and meta-analysis protocol. **Systematic reviews**, v. 8, n. 1, p. 1-4, 2019.

DIACONU, S.; PREDESCU, A.; MOLDOVEANU, A.; POP, C. S.; FIERBINTEANU-BRATICEVIVI, C. Helicobacter pylori infection: old and new. **Journal of medicine and life**, v. 10, n. 2, p. 112-117, 2017.

EUSEBI, L. H.; TELESE, A.; MARASCO, G.; BAZZOLI, F.; ZAGARI, R. M. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 35, n. 9, p. 1495-1502, 2020.

FIGUEIREDO, H. F.; DA ROSA, R. D.; FUJIMOTO, L. B. M.; PEREIRA, R. M. A.; WESTPHAL, F. L.; NAKAJIMA, G. S. Desempenho do escore prognóstico de Glasgow no câncer gástrico. **Medicina (Ribeirão Preto)**, v. 54, n. 4, 2021.

FRAZÃO, G. A. P.; ARRAES, G. G. M.; OLIVEIRA, K. F. P.; ALVAREZ, M. A. M.; BARRETO, B. P. P.; DEPRÁ, J. V. S.; SILVA, L. C.; ARRAES, L. G. M.; PICANÇO, E. P.; COSTA, C. C.; LOPES, D. N.; CUNHA, J. R. S. N.; SAMPAIO, G. O.; QUINTELLA, L. R. N.; FERREIRA, T. C. R. Perfil epidemiológico dos casos de câncer gástrico no Brasil de 2010 a 2020. **Revista CPAQV – Centro de Pesquisas Avançadas em Qualidade de Vida**, v. 13, n. 1, p. 2, 2021.

GONÇALVES, F. S.; SARGES, R. M.; RAMOS, M. A.; SOUZA, M. J. C.; NEMER, C. R. B.; MENEZES, R. A. O. Perfil clínico epidemiológico do câncer gástrico: revisão integrativa. **PubSaúde**, v. 3, p. 41, 2020.

GULLO, I.; GRILLO, F.; MASTRACCI, L.; VANOLI, A.; CARNEIRO, F.; SARAGONI, L.; LIMARZI, F.; FERRO, J.; PARENTE, P.; FASSAN, M. Precancerous lesions of the

stomach, gastric cancer and hereditary gastric cancer syndromes. **Pathologica**, v. 122, n. 3, p. 166, 2020.

JENCKS, D. S.; ADAM, J. D.; BORUM, M. L.; KOH, J.; STEPHEN, S. DOMAN, D. B. Overview of current concepts in gastric intestinal metaplasia and gastric cancer. **Gastroenterology & hepatology**, v. 14, n. 2, p. 92, 2018.

KAYAMBA, V.; ZYAMBO, K.; MULENGA, C.; MWAKAMUI, S.; TEMBO, M. J.; SHIBEMBA, A.; HEIMBURGER, D. C.; ATADZHANOV, M.; KELLY, P. Biomass smoke exposure is associated with gastric cancer and probably mediated via oxidative stress and DNA damage: a case-control study. **JCO Global Oncology**, v. 6, p. 532-541, 2020.

KIM, Y. M.; KIM, J.; BAIK, S. J.; CHUN, J.; YOUN, Y. H.; PARK, H. Sarcopenia and sarcopenic obesity as novel risk factors for gastric carcinogenesis: a health checkup cohort study. **Frontiers in Oncology**, v. 9, a. 1249, 2019.

LEE, O. P.; CESARIO, F. C. Relação entre escolhas alimentares e o desenvolvimento de câncer gástrico: uma revisão sistemática. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 2640-2656, 2019.

LOPES, A. C.; CRUZ, L. V.; ROCHA SOBRINHO, H. M. Associação entre obesidade e câncer gástrico. **Revista Brasileira Militar de Ciências**, v. 6, n. 14, 2020.

MACHLOWSKA, J.; BAJ, J.; SITARZ, M.; MACIEJEWSKI R.; SITARZ, R. Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 21, n 11, p 4012, 2020

MENDES, C. P.; VALE, J. M. M., SILVA, M. J. R. B.; SANTANA, M. E.; SIMOR, A. Relação entre estadiamento, tratamento e sobrevida de pacientes com câncer gástrico. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 13, n. 7, p. e8073, 2021.

NECULA, L.; MATEI, L.; DRAGU, D.; NEAGU, A. I.; MAMBET, C.; NEDEIANU, S.; BLEOTU, C.; DIACONU, C. C.; CHIVU-ECONOMESCU, M. Recent advances in gastric cancer early diagnosis. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 17, p. 2029, 2019.

NEVES, I. S.; CRUZ, M. S. Q. V.; JESUS, D. L.; LIMA, F. G. F.; NAZEBA, K. V. J. O.; MONTEIRO JÚNIOR, M. A. C. Análise Epidemiológica dos óbitos por câncer de estômago na região Norte do Brasil. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 9, 2021.

OUYANG, Y.; LIU, G.; XU, W.; YANG, Z.; LI, N.; XIE, C.; ZHOU, C.; CHEN, J.; ZHU, Y.; HONG, J.; LU, N. *Helicobacter pylori* induces epithelial-mesenchymal transition in gastric carcinogenesis via the AKT/GSK3 β signaling pathway. **Oncology Letters**, v.21, n. 165, 2021.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C.D.; SHAMSEER, L.; TETZLAFF, J. M.; AKL, E. A.; BRENNAN, S. E.;

CHOU, R.; GLANVILLE, J.; GRIMSHAW, J. M.; HRÓBJARTSSON, A.; LALU, M. M.; LI, T.; LODER, E. W.; MAYO-WILSON, E.; MCDONALD, S.; MCGUINNESS, L. A.; STEWART, L. A.; THOMAS, J.; TRICCO, A. C.; WELCH, V. A.; WHITING, P.; MOHER D. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews, **International Journal of Surgery**, v 88, 2021.

PALHETA, A. M.; ALENCAR, B. T.; ALENCAR, R. T.; LIMA, N. R. O.; ALEIXO, M. L. M. Perfil epidemiológico de pacientes com diagnóstico de câncer gástrico no ano de 2020. **Health of Humans**, v. 3, n. 1, p. 20-28, 2021.

PALRASU, M.; ZAIKA E.; PAULRASU, K.; GOKULAN, R. C.; SUAREZ, G.; QUE, J.; EL-RIFAI, W.; PEEK, R. M.; GARCIA-BUITRAGO, M.; ZAIKA, A. I. *Helicobacter pylori* pathogen inhibits cellular responses to oncogenic stress and apoptosis. **PLOS Pathogens**, v. 18, n. 6, 2022.

PAN, G.; WANG, X.; WANG, Y.; LI, R.; LI, G.; HE, Y.; LIU, S.; LUO, Y.; WANG, L.; LEI, Z. *Helicobacter pylori* promotes gastric cancer progression by upregulating semaphorin 5^a expression. Via ERK/MMP9 signaling. **Molecular Therapy Oncolytics**, v. 22, 2021.

PETRYSZYN, P.; CHAPELLE, N.; MATYSUAK-BUDNIK, T. Gastric cancer: Where are we heading? **Digestive Diseases**, v. 38, n. 4, p. 280-285, 2020.

SANTOS, C. M.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C.; A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007

SONG, X. H.; ZHANG, W. H.; LIU, K.; CHEN, X. L.; ZHAO, L. Y.; CHEN, X. Z.; YANG, K.; ZHOU, Z. G.; HU, J. K. Prognostic impact of Borrmann classification on advanced gastric cancer: a retrospective cohort from a single insitution in western China. **World Journal of Surgical Oncology**, v. 18, n. 1, p. 1-10, 2020.

SUN, D.; LEI, L.; XIA, C.; LI, H.; CAO, M.; HE, S.; ZHANG, Z.; GOU, G.; SONG, G.; PENG, J.; CHEN, W. Sociodemographic disparities in gastric cancer and the gastric precancerous cascade: a population-based study. **The Lancet Regional Health – Western Pacific**, v. 23, 2022.

TAVAKOLI, A.; MONAVARI, S. H.; MOHAMMADI, F. S.; KIANI, S. J.; ARMAT, S.; FARAHMAND, M. Association between Epstein-Barr vírus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. **BCM Cancer**, v. 20, n. 493, 2020.

THRIFT, A. P.; EL-SERAG, H. B.; Burden of gastric cancer. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 18, n.3, p. 534-542, 2020.

TODESCATTO, A. D.; GREGOLIN, B. P.; RODRIGUES, E.; FERREIRA, M. F. C.; TONETO, M. G. Câncer gástrico. **Acta méd. (Porto Alegre)**, v. 38, n. 6, 2017.
TOH, J. W. T.; WILSON, R. B. Pathways of gastric carcinogenesis, *Helicobacter pilory* virulence and interactions with antioxidante systems, vitamin C and phytochemicals. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 17, p.6451, 2020.

UNIVERSITY OF OXFORD. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009). 2009. Disponível em: <[Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence \(March 2009\) — Centre for Evidence-Based Medicine \(CEBM\), University of Oxford](#)>. Acesso em: 20 mai. 2023.

WANG, H.; CHEN, X.; CHEN, X.; ZHANG, W.; LIU, K.; WANG, Y.; TANG, H.; HU, J. Associations between hepatitis B virus exposure and the risk of extrahepatic digestive system cancers: A hospital-based, case-control study (SIGES). **Cancer Medicine**, v. 10, p. 3741-3755, 2020.

WANG, J.; YAO, Y.; ZHANG, Q.; LI, S.; TANG, L. Inflammatory responses induced by *Helicobacter pylori* on the carcinogenesis of gastric epithelial GES-1 cells. **International Journal of Oncology**, v. 54, p. 2200-2210, 2019.

WU, D.; ZHANG, P.; MA, J.; XU, J.; YANG, L.; XU, W.; QUE, H.; CHEN, M.; XU, H. Serum biomarker panels for the diagnosis of gastric cancer. **Cancer medicine**, v. 8, n. 4, p. 1576-1583, 2019.

YAO, K.; UEDO, N.; KAMADA, T.; HIRASAWA, T.; NAGAHAMA, T.; YOSHINAGA, S.; OKA, M.; INOUE, K.; MABE, K.; YAO, T.; YOSHIDA, M.; MIYASHIRO, I.; FUJIMOTO, K.; TAJIRI, H. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. **Digestive Endoscopy**, v. 32, n. 5, p. 663-698, 2020.

YANG, S.; LV, Y.; WU, C.; LIU, B.; SHU, Z.; LIN, Y.; Pickled vegetables intake impacts the metabolites for gastric cancer. **Cancer Management and Research**, v. 12, p. 8263 – 8273, 2020.

YOUNG, E.; PHILPOTT, H.; SINGH, R. Endoscopic diagnosis and treatment of gastric dysplasia and early cancer: current evidence and what the future may hold. **World Journal of Gastroenterology**, v. 27, n. 31, p. 5126, 2021.

YUSEFI, A. R.; LANKARANI, K. B.; BASTANI, P.; RADINMANESH, M.; KAVOSI, Z. Risk factors for gastric cancer: a systematic review. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 19, n. 3, p. 591, 2018.

ZHAI, Z.; ZHU, Z. Y.; ZHANG, Y.; YIN, X.; HAN, B. L.; GAO, J. L.; LOU, S. H.; FANG, T. Y.; WANG, Y. M.; LI, C. F.; YU, X. F.; MA, Y.; XUE, Y. W. Prognostic significance of Borrmann type combined with vessel invasion status in advanced gastric cancer. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 12, n. 9, p. 992, 2020.