



Fatores de risco Genético e Ambientais para o câncer gástrico

DIAS, Amanda de Araújo ^[1], HELMER, Jamille Lopes ^[2], AZEVEDO, Sílvia Kariny Brito Calandrini de ^[3], CALDATO, Cassio ^[3], OLIVEIRA, Ciane Martins de ^[5], MOREIRA, Rodrigo Canto ^[6], DENDASCK, Carla Viana ^[7], OLIVEIRA, Euzébio de ^[8]

DIAS, Amanda de Araújo. et. al. **Fatores de risco genético e ambientais para o câncer gástrico.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento, Ano 01, Ed. 11, Vol. 10, pp. 63-72, Novembro de 2016. ISSN. 2448-0959

RESUMO

Objetivo: Esta revisão visa abordar os principais aspectos sobre os Fatores de risco relacionados ao Câncer Gástrico. **Método:** Realizou-se uma revisão de literatura em revistas científicas, livros e sites que abordam o assunto: Scielo, pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Instituto Nacional do Câncer, sendo pesquisados 30 artigos. **Resultados:** Nota-se que o conhecimento sobre os fatores de risco para o Câncer Gástrico são de grande importância para prevenção e combate a carcinogênese gastrointestinal

Palavras chave: Fatores de risco. Neoplasias gástricas.

1. INTRODUÇÃO

O câncer gástrico é um dos cânceres mais comuns^{1,2}, e é conhecido como a segunda principal causa de mortes por câncer em todo o mundo. Todos os anos, mais de 930 mil novos casos de câncer gástrico têm sido diagnosticados mundialmente, seguidos por 700 mil mortes².

No Brasil, esses tumores aparecem em terceiro lugar na incidência entre homens e em quinto, entre as mulheres. No país a estimativa de novos casos é de 20.390, sendo 12.870 homens e 7.520 mulheres³.

No Pará, em 2014, a estimativa de novos casos por 100 mil habitantes homens foi de 450 e, entre as mulheres, de 240. Em Belém, a estimativa de novos casos por 100 mil habitantes homens foi de 140 e, entre as mulheres, de 100³.

O quadro clínico de pacientes que apresentam Câncer Gástrico, frequentemente, é caracterizado por perda

ponderal em curto período de tempo, dispepsia, dor local, náuseas, vômitos, flatulência, sensação de plenitude precoce que contribuem para o agravamento da doença, dificultam os tratamentos propostos e, conseqüentemente, favorecem pior prognóstico⁴. Estes sintomas podem ser facilmente confundidos com os de gastrite ou úlcera gástrica⁵.

A taxa de sobrevida em seis meses está estritamente relacionada com a fase de diagnóstico, e é cerca de 65% em pessoas diagnosticadas precocemente e menos de 15% naquelas diagnosticada em estágios avançados. Invasão metastática ocorre em 80% -90% dos pacientes⁵.

O prognóstico é definido a partir da extensão da invasão do tumor, presença ou ausência de metástases⁶ e o comprometimento de linfonodos, o qual é considerado o indicador prognóstico mais confiável no câncer gástrico⁵. A carcinogênese gástrica, assim como de outros órgãos, é processo de múltiplas etapas que, clinicamente, pode manifestar-se como gastrite, atrofia gástrica, ulcerações, metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, como neoplasia maligna. Essas condições costumam ser sequenciais e ocorrer num período de muitos anos, como resultado da exposição a uma variedade de fatores endógenos e exógenos⁶.

O fato da incidência desta neoplasia diferir substancialmente por região geográfica, indica que, fatores de estilo de vida modificáveis, especialmente fatores dietéticos, somados a fatores genéticos, podem influenciar o desenvolvimento desta doença⁷.

Com base nesse contexto, o presente trabalho tem como objetivo abordar os principais aspectos sobre os fatores de risco relacionados ao Câncer Gástrico e contribuir para o desenvolvimento de medidas preventivas eficazes no combate ao aparecimento de neoplasias gástricas.

2. METODOLOGIA

O presente trabalho foi realizado através de uma revisão de literatura em revistas científicas, livros e sites que abordam o tema em estudo: *Scielo, pubmed, Biblioteca Virtual em Saúde e Instituto Nacional do Câncer*. Os critérios de inclusão foram baseados no período de tempo compreendido entre 2003 e 2014 e nos idiomas inglês, espanhol e português.

3. REVISÃO DE LITERATURA E DISCUSSÃO

3.1 FATORES GENÉTICOS

A classificação de Lauren para câncer gástrico tem sido a mais utilizada em adenocarcinoma gástrico, sendo este dividido em intestinal e difuso. Posteriormente, o tipo indeterminado foi incluído para descrever uma histologia rara. Há evidências de que o tipo intestinal está associada à metaplasia intestinal da mucosa gástrica ocasionada por fatores exógenos e o tipo difuso está mais relacionado com anormalidades genômicas^{8,9}. Este fato pode indicar caminhos de desenvolvimento de tumores distintos para adenocarcinoma intestinal e difuso do estômago.

A Carcinogênese gástrica é um processo multifatorial, em que fatores ambientais e genéticos interagem para ativar sinais intracelulares múltiplos, levando assim, ao crescimento descontrolado e sobrevivência das células do câncer gástrico¹⁰. A acumulação de anormalidades genéticas e moleculares modifica a

expressão de vários tipos de genes cuja função é importante para a regulação celular¹¹.

Os receptores PAR-1 e PAR-2 são sobre expressos em células do câncer gástrico e seus gatilhos de ativação amplificam vias bioquímicas intracelulares que sustentam a carcinogênese gástrica. Há também evidências de que a expressão de qualquer PAR-1 ou PAR-2 correlaciona-se com profundidade de invasão na parede e disseminação metastática e inversamente com a sobrevida global dos pacientes¹⁰.

Além disso, a amplificação do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 gene (HER2) e a sobre expressão da proteína HER2 está presente em 15% -20% dos pacientes com cancro gástrico e junção gastresofágico. O grau de sobre expressão de HER2 e amplificação varia com a localização do carcinoma, com maior expressão no gastresofágico e partes proximais em comparação com as partes distais do estômago. Um grande número de estudos parecem indicar que o HER2 é um fator prognóstico negativo¹².

Entre as alterações genéticas mais prevalentes e comuns em câncer gástrico estão as mutações nos genes TP53 e CDH1¹³. Além de mutações genéticas no gene CDH1 para induzir o câncer gástrico hereditário difuso (HDGC), fatores epigenéticos, como a hipermetilação do DNA também contribuem para a redução da E-caderina na carcinogênese gástrica.

Além disso, a expressão de E-caderina pode ser mediada por agentes infecciosos, tais como *H. pylori*. Como E-caderina é vital em vias de sinalização que modulam a proliferação celular, sobrevivência, invasão e migração, desregulação da E-caderina leva à disfunção das células epiteliais gástricas e contribui para o desenvolvimento de câncer gástrico¹⁴.

Na carcinogênese gástrica, os genes supressores de tumor com alterações são P53, P73, Bcl-2 e APC. Os genes que reparam o dano do DNA são responsáveis por detectar e reparar alterações em outros genes e alterações em sua função desencadeia uma acumulação progressiva de mutações. Além disso, qualquer descontrole na expressão do P16, Rb, CDC25B, p27 e E2F resulta em uma instabilidade genômica, proliferação celular descontrolada e um desenvolvimento do tumor gástrico¹¹.

Pode-se observar que o câncer gástrico a nível genômico é uma enfermidade heterogênea e que as diferentes alterações genéticas e moleculares tem um impacto na prática médica, já que podem se associar com distintos quadros clínicos nos pacientes¹¹.

3.1.1 FATORES AMBIENTAIS

3.1.2 *H. PYLORI*

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa em espiral que infecta mais de metade da população mundial¹⁵. Além de seu papel indiscutível na gastrite crônica e úlcera péptica, a associação entre *H. pylori* e câncer gástrico também é bem aceite e estudos epidemiológicos estimam que o risco de câncer gástrico em indivíduos infectados pelo *H. pylori* é aumentado em 20 vezes¹⁶. Atualmente, a infecção pelo *Helicobacter pylori* é considerada o fator de risco mais importante para o aparecimento do câncer gástrico¹⁷.

A gastrite por *H. pylori* é caracterizada por uma inflamação severa e crônica que pode durar décadas se

não for tratada. A inflamação persistente pode ativar neutrófilos, gerar espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, importantes agentes mutagênicos e carcinogênicos¹⁸.

O primeiro gene cepa-específico identificado no *H. pylori* foi o citotoxin antigen associated (cagA), que está fortemente associado ao risco para desenvolvimento de câncer gástrico. As cepas cagA+ tendem a ser mais virulentas e induzem níveis mais altos de expressão de citocinas, tais como IL-1b e IL-8, mostraram que pacientes infectados por cepas que expressam cagA+ têm probabilidade três vezes maior de desenvolver câncer gástrico do que aqueles infectados por cepas cagA-¹⁹.

3.1.3 SAL E COMPOSTOS N-NITROSOS

Estudos relataram que o consumo de alimentos salgados e compostos N-nitrosos e uma baixa ingestão de frutas e vegetais frescos aumenta o risco de câncer gástrico. Modelos animais experimentais também deram suporte à hipótese de que o sal promove a carcinogênese gástrica induzida por carcinógeno N-nitroso, tais como N-metil-N-nitro-N-nitrosoguanidina (MNNG), ou N-metil-N-nitrosourea (MNU). Assim, a associação entre o saturado de NaCl e N-nitroso-cancerígena pode promover a carcinogênese do estômago em ratos por inflamação, mutação, e proliferação celular compensatória²⁰.

O NaCl pode agir sinergicamente com infecção por *H. pylori*, como foi mostrado em estudos de caso-controle e animais estudados, por meio de mecanismos que incluem a potenciação na expressão de cagA, alterações na viscosidade do muco, com subsequente perda de células parietais²¹.

Além de causar gastrite crônica, dietas ricas em NaCl podem facilitar a absorção de carcinógenos químicos (hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), funcionando como promotores do desenvolvimento de tumores em roedores²².

O cloreto de sódio em excesso resulta na formação de malonodialdeído na mucosa do estômago glandular e aumenta sua excreção pela urina. Assim, ocorre peroxidação lipídica no estômago glandular devido ao dano provocado pelo cloreto de sódio, o que leva a formação de espécies reativas de oxigênio (ROS), as quais provocam danos ao DNA celular²³. Estas moléculas desempenham um papel crucial na carcinogênese e podem ser alvos para as abordagens terapêuticas²⁰.

3.1.4 ÁLCOOL

Considerando-se o consumo de álcool, alguns trabalhos demonstram risco aumentado para Câncer de estômago²⁴.

O álcool induz diversas alterações gástricas morfológicas e funcionais. Com efeito, o etanol prejudica os mecanismos de defesa da mucosa gástrica, por alterar a composição e liberação de muco e bicarbonato, além de interferir na renovação do epitélio gástrico²⁵.

O aumento dos níveis de acetaldeído induzidas pelo consumo excessivo de álcool pode levar a danos no DNA e, posteriormente, aumentar o risco de câncer gástrico²⁶. Úlceras gástricas induzidas por etanol são ocasionadas devido a vários mecanismos, incluindo a depleção de muco gástrica e auditiva de permeabilidade da mucosa, o que leva a um aumento da liberação de íons hidrogênio a partir do lúmen e diminuição da diferença de potencial de membrana transluminal²⁷.

O álcool rompe a barreira da mucosa gástrica causando danos cáusticos, provocando ruptura dos vasos sanguíneos, favorecendo a hemorragia e necrose da mucosa. Predispõe a formação de gastrite e pode desencadear o surgimento de um processo cancerígeno. As lesões na mucosa gástrica podem diminuir a produção de fator extrínseco, acarretando no indivíduo a deficiência de absorção de vitamina B12²⁸.

3.1.5 TABAGISMO

Cerca de 30% dos óbitos por câncer de estômago ocorrem em fumantes. Fumar tem sido consistentemente relatado como o mais importante fator de risco comportamental para câncer gástrico⁷.

Dados epidemiológicos mostram que o consumo de cigarros aumenta tanto a taxa de recaída incidental de doenças pépticas, como também retarda a cicatrização de úlceras em seres humanos. Até que ponto a ação ulcero gênica é atribuível à nicotina na fumaça do cigarro continua mal definido²⁹.

3.2 INIBIDORES DA SECREÇÃO GÁSTRICA

Fármacos que inibem a secreção ácida do estômago, como a cimetidina, a ranitidina e a loxotidina, que bloqueiam o receptor H2 da histamina nas células parietais do estômago, e os bloqueadores da K⁺, H⁺-ATPase (bomba de prótons), como o omeprazol, reduzem a acidez gástrica²². O estado de hipocloridria ou acloridria ocasionada por esses medicamentos ou por outros motivos, faz com que o pH do estômago fique propício a formação de colônias e sobrevivência de microorganismo, que promove um processo inflamatório crônico na mucosa, levando à gastrite atrófica, como consequência focos de metaplasia, evoluindo para displasia, precedendo o aparecimento das neoplasias³⁰.

4. CONCLUSÃO

Com base nos resultados encontrados com a realização deste trabalho conclui-se que o conhecimento sobre os fatores de risco para o Câncer Gástrico é de grande importância para a elaboração de medidas preventivas e eficazes no combate à carcinogênese gastrointestinal e na melhora do prognóstico das pessoas já acometidas por essa patologia. O estudo demonstra também que é essencial a prudência no uso clínico de medicamentos antiácidos, pois seu uso indiscriminado pode resultar na iniciação e promoção de neoplasias.

REFERÊNCIAS

1. SUN,Q., LI, Y. The Inhibitory Effect of Pseudolaric Acid B on Gastric Cancer and Multidrug Resistance via Cox-2/PKC- α /P-gp Pathway, Plos One, v.9, set/2014. Disponível em: < <http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0107830&representation=PDF>>. Acessado em: 30/09/2014.
2. Taghizadeh-Kerman, A. et. al. Prognostic Significance of Metastatic Lymph Node Ratio in Patients with Gastric Cancer: an Evaluation in North East of Iran. Iranian Journal of Cancer Prevention, v.7, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4142944/>. Acessado em : 30/09/2014.
3. GUIMARÃES,B.,et.al, Incidência de Câncer no Brasil,2014.Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/estomago>. Acessado em: 4/08/2014.

4. MAGALHÃES, L. P. et al., Variação de peso, grau de escolaridade, saneamento básico, etilismo, tabagismo e hábito alimentar pregresso em pacientes com câncer de estômago, Arquivos de gastroenterologia, v. 45, n.2, abr/jun/2008. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/ag/v45n2/a04v45n2.pdf>>. Acessado em 4/08/2014.

5. D'ANGELO,G., Di Rienzo,T., Ojetti,V., Microarray analysis in gastric cancer: A review., World Journal of Gastroenterology,v.20,n.34, set/2014.Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161784/>>.Acessado em : 01/08/2014.

6. CÉSAR,Ana.,et.al.Fatores Genéticos e ambientais envolvidos na carcinogênese Gástrica,Arquivos de Gastroenterologia,v.39,n.4,Dezembro/2002.Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0004-28032002000400009&script=sci_arttext>. Acessado em:04/08/2014.

7. XIE,F. et al. Coffee Consumption and Risk of Gastric Cancer: A Large Updated Meta-Analysis of Prospective Studies. Nutrients, v6, 2014. Disponível em :<<http://www.mdpi.com/2072-6643/6/9/3734/htm>>. Acessado em: 25/07/2014.

8. BERLTH,F.et.al, Pathohistological classification systems in gastric cancer: Diagnostic relevance and prognostic value,World journal of gastroenterology,v.20,n.19,Maio/2014Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24914328>. Acessado em: 22/07/2014.

9.FORSTER,S.et.al, THBS4, a novel stromal molecule of diffuse-type gastric adenocarcinomas, identified by transcriptome-wide expression profiling,Mod Pathol,v.24,n.10,Outubro/2011.Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21701537>>. Acessado em: 06/08/2014.

10. Sedda, S. et al.,Proteinase activated-receptors-associated signaling in the control of gastric cancer, World of Journal Gastroenterology, v.20, Set. 2014. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4161785/pdf/WJG-20-11977.pdf>>. Acessado em 30/09/2014.

TORRES-JASSO, J. H., SÁNCHEZ-LÓPEZ, J. Y., Cáncer gástrico: alteraciones genéticas y moleculares, Gaceta Médica de México, v.147, n1, 2011. Disponível em: <http://www.anmm.org.mx/GMM/2011/n1/73_GMM_Vol_147_-_1_2011.pdf>. Acessado em 1/08/2014

Jorgensen, J. T., Role of human epidermal growth factor receptor 2 in gastric cancer: Biological and pharmacological aspects, World of Journal Gastroenterology, v.20, abr/2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4000489/pdf/WJG-20-4526.pdf>>. Acessado em 4/08/2014

PINHEIRO,DD.et.al, Perspectives on new biomarkers in gastric cancer: Diagnostic and prognostic applications, World journal of gastroenterology,v.20,n.33,Setembro/2014.Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25206265>>. Acessado em: 4/08/2014.

14. LIU, X., KENT-MAN, C., E-Cadherin and Gastric Cancer: Cause, Consequence, and Applications, BioMed Research International, v.2014, jul/2014. Disponível em

<<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/637308/>>. Acessado em 3/08/2014.

15. SHIOTA,S.et.al, pylori from Gastric Cancer and Duodenal Ulcer Show Same Phylogeographic Origin in the Andean Region in Colombia,Plos one,v.9,n.8,Agosto/2014.Disponível em:<<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0105392>>. Acessado:02/08/2014

MERCHANT, S. J., LI, L. KIM. J., Racial and ethnic disparities in gastric cancer outcomes: More important than surgical technique? World J Gastroenterol,v.20, n.33, Sep/2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4155347/>. Acessado em 16/09/2014.

17. PANDEY,A.et.al, Carcinogenic Helicobacter pylori in gastric pre-cancer and cancer lesions: Association with tobacco-chewing,Worl journal of gastroenterology,v.20,n.22,Junho/2014.Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24944476>>. Acessado em: 02/08/2014

18. SAMPAIO,A.et.al,Fatores genéticos do Helicobacter pylori e do hospedeiro na carcinogênese gástrica,Ciências Biomédicas,v.3.Disponível em:http://paulosantos.eu/media/Sampaio_Santos2008RPCB3.pdf. Acessado em:29/07/2014.

19. LADEIRA,M.et.al,Biopatologia do H. Pilory,Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial,v.39,n.4, Janeiro/2013.Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442003000400011>. Acessado em:02/08/2014

20. SINTARA,K.et.al. Curcumin Attenuates Gastric Cancer Induced by N-Methyl-N-Nitrosourea and Saturated Sodium Chloride in Rats, Journal of Biomedicine and Biotechnology,v.2012,Fevereiro/2012.Disponível em:<<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2012/915380/>>. Acessado:22/07/2014.

21. LEE,Y.Y.,Derakhshan,M.H., Environmental and Lifestyle Risk Factors of Gastric Cancer-2013,Archives of Iranian Medicine,v.16,n.6,Junho/2013.Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23725070>>. Acessado: 23/julho/2014

22. CARNEIRO,M.,PINTO,L., PAUMGARTTEN,F.,Fatores de risco na visão de toxicologista,Caderno de Saúde Pública,v.13,n.1,2003

23. Antunes,D.,SILVA,I.,CRUZ,W., Quimioprevenção do Câncer,Revista Brasileira de cancerologia,v.56,n.3,2010.

24. TEIXEIRA.J., NOGUEIRA,M., Câncer de estômago: fatores de risco,Revista Latino-Americana de Enfermagem,v.11,n.1,Fevereiro/2013.

25. FIGUINHA,F.,FONSECA,F.,FILHO,J.,Ações do álcool sobre o esôfago, estômago e intestinos,Grupo Editorial Moreira Junior,Janeiro/2005.Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2893>. Acessado:4/08/2014.

26. JEONGSEON,K.et.al, Gene-diet interactions in gastric cancer risk: A systematic review,World journal of Gastroenterology,v.20,n28,Julho/2014.Disponível em:<
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4110595/>>. Acessado em: 29/julho/2014

27. HUANG,C.et.al Cytoprotective Effect of American Ginseng in a Rat Ethanol Gastric Ulcer Model,Molecules,v.19,n.1,Dezembro/2013. Disponível em:<
<http://www.mdpi.com/1420-3049/19/1/316>>. Acessado:03/08/2014

28. SONG,DU.et.al,Gastroprotective Effects of Glutinous Rice Extract against Ethanol-, Indomethacin-, and Stress-induced Ulcers in Rats,Chonnam Medical Journal,v.50,n.1,Abril/2014.

29. WK,W.,CHO,C.,The pharmacological actions of nicotine on the gastrointestinal tract,Journal of pharmacological Sciences,v.94,n.4,April/2014.

Disponível em:< <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15107574>>. Acessado em: 02/08/2014

30. MENDONÇA,R.,GAGLIARDO,L.,RIBEIRO,R,. Câncer gástrico: A Importância da Terapia Nutricional, Saúde & Ambiente Revista,v.3,n.2,Dezembro/2008.

^[1] Graduando do Curso de Medicina do CESUPA- Centro Universitário do Estado do Pará.

^[2] Graduando do Curso de Medicina do CESUPA- Centro Universitário do Estado do Pará.

^[3] Graduando do Curso de Medicina do CESUPA- Centro Universitário do Estado do Pará.

^[4] Graduando do Curso de Medicina do CESUPA- Centro Universitário do Estado do Pará.

^[5] Bióloga. Doutora em Ciências Biológicas- Área de Concentração Genética. Professora e pesquisadora no CESUPA- Centro Universitário do Pará.

^[6] Mestrando em Neurociências e Comportamento. Especialista em Gestão em Saúde e Gestão Empresarial Fisioterapeuta. Gestor em Marketing e Gestor em Recursos Humanos.

^[7] Doutora em Psicanálise Clínica, Pós Doutoranda em Psicanálise Clínica e Mestranda em Bioética, Diretora do Centro de Pesquisa e Estudos Avançados, Coach e professora de curso de MBA in Company.

^[8] Biólogo, Mestre em Biologia Ambiental. Doutor em Medicina/ Doenças Tropicais. Docente Pesquisador na Universidade Federal do Pará- UFPA. Pesquisador e Colaborador do Núcleo de Medicina Tropical UFPA (NMT.UFPA).

PUBLIQUE SEU ARTIGO CIENTÍFICO EM:

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/enviar-artigo-cientifico-para-submissao>