

# A Infecção por *Helicobacter pylori* numa Região de Alto Risco de Cancro do Estômago

Nuno Lunet

## RESUMO

A infecção por *Helicobacter pylori* é o principal determinante do cancro do estômago, que actualmente é uma importante causa de morbilidade e mortalidade por doença oncológica em Portugal, e em particular no norte do país. Para a cidade do Porto estão disponíveis estimativas não enviesadas da frequência da infecção na população geral, para diferentes escalões etários, obtidas através dos estudos EPIPorto (adultos, 1999-2003), EPITeen (adolescentes, 13 anos, 2003/2004) e Geração XXI (crianças, 4 anos, 2010-2011). A prevalência foi de 73,9% no escalão etário 18-30 anos e superior a 88% nos indivíduos com idade superior a 40 anos. Cerca de dois terços dos adolescentes e um quarto das crianças estavam infectadas. Nos adolescentes e nos adultos foram estimadas taxas de incidência superiores a 3/100 pessoas-ano. O conhecimento da frequência da infecção e da sua variação ao longo do tempo, em cada contexto, são essenciais para estimar o potencial impacto de medidas de prevenção e controlo da infecção e prever a evolução da incidência de cancro do estômago. A incidência e a prevalência da infecção por *H. pylori* neste contexto estão de acordo com a elevada mortalidade por cancro do estômago que se observa actualmente e fazem prever que esta continuará a ser uma importante causa de morbilidade e mortalidade nas próximas décadas.

**PALAVRAS-CHAVE:** *HELICOBACTER PYLORI*; PORTUGAL; PREVALÊNCIA; INCIDÊNCIA

## HELICOBACTER PYLORI INFECTION IN A REGION WITH HIGH RISK OF GASTRIC CANCER

### ABSTRACT

*Helicobacter pylori* infection is the main gastric cancer determinant, which currently is an important cause of oncological morbidity and mortality in Portugal, and specially in the north of the country. In the city of Porto, unbiased estimates of the frequency of infection in different age-groups of the general population are available from the studies EPIPorto (adults, 1999-2003), EPITeen (adolescents, 13 years, 2003/2004) and Geração XXI (children, 4 years, 2010-2011). The prevalence was 73.9% in the age-group 18-30 years and higher than 88% above the age of 40. Nearly two-thirds of the adolescents and one quarter of the children were infected. In the adolescents and adults the estimated incidence rates were higher than 3/100 person-years. Understanding the frequency of the infection and its time trends, in each setting, are essential to estimate the potential impact of measures for prevention and control of infection and to predict the burden of gastric cancer. The incidence and prevalence of *H. pylori* infection in this setting are in accordance with the high gastric cancer mortality currently observed and will expectedly result in a high burden of morbidity and mortality due to gastric cancer in the next decades.

**KEY-WORDS:** *HELICOBACTER PYLORI*; PORTUGAL; PREVALENCE; INCIDENCE

A infecção por *H. pylori* é o principal determinante do cancro do estômago e actualmente discute-se a possibilidade de ser considerada uma causa necessária para a ocorrência deste outcome.<sup>1</sup> A confirmar-se esta hipótese, as intervenções capazes de prevenir ou erradicar a infecção poderão ser suficientes para prevenir o cancro gástrico. Contudo, é provável que algumas lesões precursoras do cancro, relativamente frequentes em populações com elevada prevalência de infecção, não sejam reversíveis<sup>2-3</sup>, pelo que as medidas para a prevenção da infecção em fases mais precoces da carcinogénese gástrica são estratégias de controlo potencialmente mais interessantes.

Em todo o mundo, mais de metade da população adulta está infectada, registando-se prevalências mais elevadas em países com menor produto interno bruto e nos grupos populacionais com posição socioeconómica mais baixa. A transmissão intra-familiar parece ser a via principal para a aquisição da infecção, principalmente entre mães e filhos e entre irmãos, apoiando a hipótese de que um contacto próximo é importante para a transmissão da infecção.<sup>4-6</sup>

As taxas de incidência são mais elevadas nas crianças, sugerindo que a aquisição ocorre predominantemente nos primeiros anos de vida, especialmente nos países em que a infecção é mais frequente.<sup>7</sup> Contudo, as taxas anuais de seroconversão nos adultos variam entre 0,2% e 1,1% na maioria das populações, e a

aquisição da infecção durante a fase adulta pode não ser negligenciável. Pode ocorrer reinfecção após erradicação da bactéria, e quando adultos provenientes de países mais afluentes visitam ou migram para países economicamente menos desenvolvidos as taxas de seroconversão podem atingir valores semelhantes aos observados nas crianças.<sup>7</sup>

A melhoria dos padrões de higiene, nomeadamente através da implementação de saneamento básico, da diminuição do número de contactos próximos<sup>8-9</sup> e, possivelmente, o aumento do consumo de antibióticos<sup>10</sup>, terão contribuído para que entre gerações consecutivas se observasse uma variação gradual da frequência da infecção nas diferentes fases do ciclo vital, no sentido de um maior peso nas fases mais tardias da infância, na adolescência e na fase adulta. Deste modo, a identificação dos determinantes da infecção por *H. pylori* em diferentes fases do ciclo vital é essencial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção que permitam acelerar o desaparecimento da infecção em populações com uma elevada prevalência e que contribuam para manter a tendência que tem vindo a observar-se nos países em que a infecção já é menos frequente. Adicionalmente, tendo em conta que o período de latência para que a infecção possa resultar em cancro do estômago pode ser de duas a três décadas,<sup>1</sup> o conhecimento da incidência e prevalência da infecção em crianças e adolescentes e da sua evo-

Departamento de  
Epidemiologia Clínica,  
Medicina Preditiva e Saúde  
Pública da Faculdade de  
Medicina da Universidade  
do Porto e Instituto de Saúde  
Pública da Universidade do  
Porto (ISPUP)

lução ao longo do tempo, em cada contexto, são essenciais para estimar o potencial impacto de medidas de prevenção primária da infecção e estimar a carga de morbilidade e mortalidade associada à infecção. A frequência da infecção nos adultos serve de referência para valorizar as observações em diferentes fases do ciclo vital, e compreender a evolução da exposição a esta causa de cancro.

#### A frequência do cancro do estômago e da infecção por *H. pylori* em Portugal

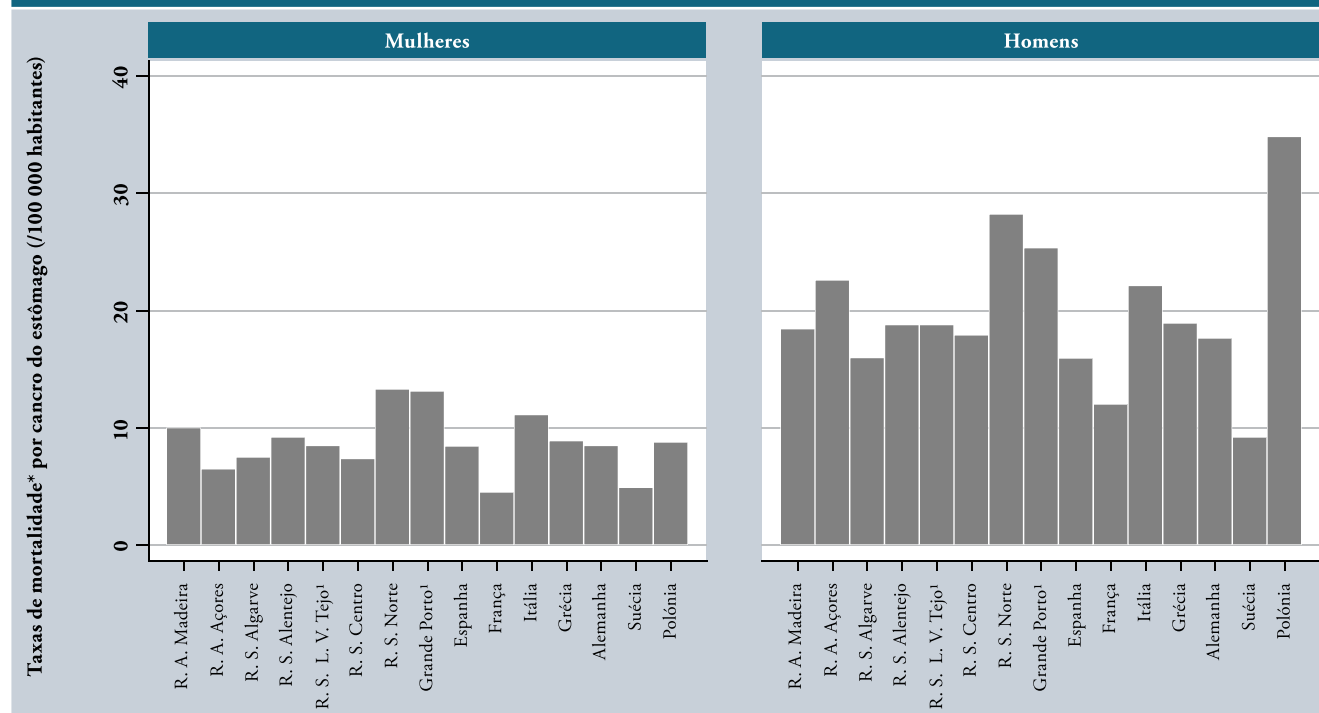
A relação estreita entre a pobreza e a infecção por *H. pylori* contribuiu para uma diminuição gradual da sua prevalência na maioria dos países mais desenvolvidos, a par da melhoria do nível geral das condições de vida das populações.<sup>11</sup> Esta tendência resultou também numa diminuição importante da mortalidade por cancro gástrico sem que tenham sido implementadas intervenções específicas para esse efeito.<sup>12</sup> Apesar deste “triumfo não planeado” o cancro do estômago continua a ser um dos mais frequentes em

todo o mundo e estima-se que, mesmo num cenário em que a infecção não seja uma causa necessária para a ocorrência de cancro do estômago, cerca de dois terços dos casos destas neoplasias sejam atribuíveis à infecção por *H. pylori*.<sup>13</sup>

Em Portugal as taxas de mortalidade (padronizadas para a idade) por cancro do estômago estão a diminuir desde 1975.<sup>14</sup> Contudo, este declínio iniciou-se mais tarde do que na maioria dos países europeus e as taxas que se observam actualmente são as mais elevadas na Europa Ocidental. No norte do país o cancro do estômago é ainda mais frequente, sendo as taxas de mortalidade cerca de duas vezes mais altas em alguns distritos do norte, comparativamente com as observadas nos distritos em que este cancro é menos frequente.<sup>14</sup> A Figura 1 ilustra a importância do cancro do estômago como causa de morte por doenças oncológicas em Portugal, e em particular na região Norte e no Grande Porto, sendo as taxas de mortalidade padronizadas superiores às observadas na Europa Ocidental.

\*Taxas de mortalidade padronizadas para a idade (método directo, população-padrão europeia)  
1. NUTS III  
R. S. – Região de Saúde;  
R. A. – Região Autónoma;  
L. V. Tejo – Lisboa e Vale do Tejo  
Fonte: 2. Risco de Morrer em Portugal<sup>15</sup>; 3. estimativas calculadas por Ferlay et al.<sup>16</sup>

**FIGURA 1 -** Regiões de Portugal (regiões de saúde ou NUTSIII)<sup>2</sup> e países europeus<sup>3</sup>



Taxas de mortalidade por cancro do estômago (padronizadas para a idade) em 2006, em Portugal, por região [Regiões de Saúde, Regiões autónomas, e Grande Porto (NUTSIII)], e em países europeus.

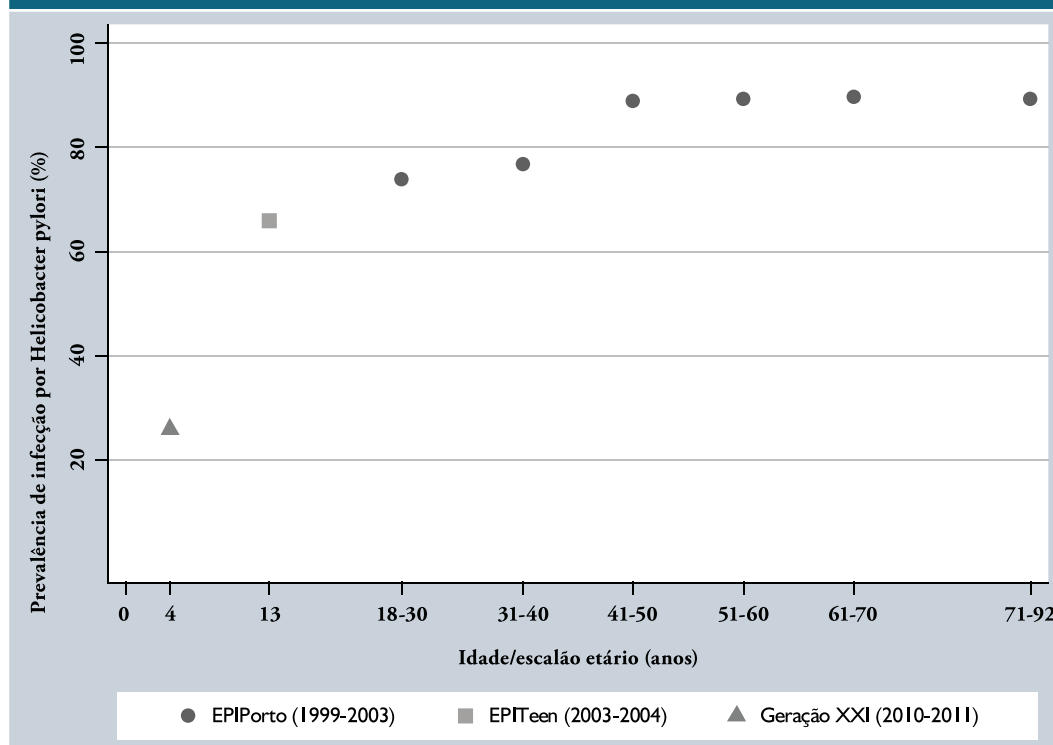
Também a incidência registada em Portugal, e em especial na região norte, é das mais elevadas na Europa. O Registo Oncológico da Região Norte (RO-RENO) apresentou as taxas de incidência (padronizadas para a idade, população padrão mundial) mais elevadas no sexo feminino (17,1/100 000 habitantes) e as segundas mais altas no sexo masculino (33,3/100 000 habitantes) entre os 100 registos de

cancro europeus incluídos na nona edição da publicação Cancer Incidence in Five Continents.<sup>17</sup> As taxas apresentadas pelo Registo Oncológico da Região Sul (ROR-Sul) foram substancialmente mais baixas (taxas padronizadas para a idade – mulheres: 9,8/100 000 habitantes; homens: 19,9/100 000 habitantes) mas posicionaram-se acima do percentil 80 da distribuição.

Relativamente à frequência da infecção por *H. pylori*, estão publicados diversos estudos que fornecem estimativas de prevalência de infecção em Portugal, podendo destacar-se uma investigação de âmbito nacional publicada em 1994<sup>18</sup>, em que se observaram prevalências superiores a 40% em adolescentes e

próximas de 90% em adultos com mais de 40 anos. Mais recentemente, três estudos de coorte (EPIPorto (19-20), EPITeen<sup>21</sup> e Geração XXI<sup>22</sup>) conduzidos na cidade do Porto permitiram obter estimativas não enviesadas da frequência da infecção na população geral, para diferentes escalões etários (Figura 2).

**FIGURA 2 -** Prevalência de infecção por *Helicobacter pylori*\* na cidade do Porto, por escalão etário<sup>1</sup>.



\* o estado de cada participante relativamente à infecção por *H. pylori* foi definido através dos títulos de anticorpos IgG anti-*H. pylori*, determinados por ELISA (EuroImmunit<sup>®</sup>, Alemanha).

1. Foi usado o ponto médio de cada escalão etário, quando aplicável, para representar a prevalência de infecção nesses grupos.

No âmbito do estudo EPIPorto, numa amostra de mais de 2000 adultos não institucionalizados, seleccionados por random digit dialing entre 1999 e 2003<sup>23</sup>, a prevalência de infecção foi de 73,9% nos participantes no escalão etário 18-30 anos e superior a 88% para os indivíduos com mais de 40 anos<sup>19</sup>. Na reavaliação da coorte entre 2005 e 2008, a taxa de incidência entre os participantes inicialmente classificados como não infectados foi de 3,2/100 pessoas-ano [intervalo de confiança a 95% (IC95%): 2,00-5,40].<sup>20</sup>

O estudo EPITeen avaliou adolescentes nascidos em 1990 recrutados no ano lectivo 2003/2004 em estabelecimentos de ensino do Porto, públicos e privados.<sup>24</sup> Cerca de 1300 participantes foram caracterizados relativamente à infecção por *H. pylori*, tendo sido observada uma prevalência de 66,0%. Entre os adolescentes seguidos aproximadamente três anos depois a taxa incidência foi de 3,6/100 pessoas-ano (IC95%: 2,5-5,2).<sup>21</sup>

A coorte Geração XXI reuniu uma amostra de cerca de 8500 recém-nascidos nos hospitais públicos com maternidade da área metropolitana do Porto, entre Abril de 2005 e Agosto de 2006.<sup>25</sup>

Foi efectuado o seguimento destas crianças entre os quatro e os cinco anos de idade (idade mediana: 4,2 anos) tendo sido observada uma prevalência de infecção de 26,0%, numa amostra de cerca de 1000 participantes.<sup>22</sup>

A análise dos resultados obtidos noutros estudos efectuados na mesma região alguns anos antes sugere a ausência de uma tendência decrescente na frequência da infecção por *H. pylori*, apesar da dificuldade em efectuar comparações directas. O estudo EUROGAST avaliou uma amostra de 132 participantes seleccionados em Vila Nova de Gaia, observando-se uma prevalência de seropositividade para a infecção por *H. pylori* inferior de 57% entre os 25 e os 34 anos e de 73% e 65% nos indivíduos entre os 55 e os 64 do sexo masculino e feminino, respectivamente. Em 1999, Pinho et al.<sup>26</sup> avaliaram 194 crianças de 4 infantários e 2 escolas primárias de Vila Nova de Gaia, com idades entre os 4-11 anos, utilizando como método de diagnóstico o teste respiratório com ureia marcada. Neste estudo, a prevalência de infecção foi de 30% dos 4 aos 6 anos, 45,9% dos 6 aos 8 anos e 56,3% dos 9 aos 11 anos.

## CONCLUSÕES

A incidência e a prevalência de infecção por *H. pylori* neste contexto estão de acordo com a ele-

vada mortalidade por cancro do estômago que se observa actualmente e fazem prever que esta continuará a ser uma importante causa de morbilidade e mortalidade nas próximas décadas.

---

## *Agradecimentos*

*O trabalho apresentado neste artigo foi desenvolvido no âmbito dos projectos PTDC/SAU-ESA/71517/2006 e PTDC/SAU-ESA/103958/2008, financiados pela Fundação para a Ciência e a Tecnologia.*

---

## REFERÊNCIAS

1. Peleteiro B, La Vecchia C, Lunet N. The role of *Helicobacter pylori* infection in the web of gastric cancer causation. *Eur J Cancer Prev*. 2012 Mar;21(2):118-25.
2. Mesquita P, Raquel A, Nuno L, Reis CA, Silva LF, Serpa J, et al. Metaplasia—a transdifferentiation process that facilitates cancer development: the model of gastric intestinal metaplasia. *Crit Rev Oncog*. 2006 Jul;12(1-2):3-26.
3. Barros R, Peleteiro B, Almeida R, Figueiredo C, Barros H, David L, et al. Relevance of high virulence *Helicobacter pylori* strains and futility of CDX2 expression for predicting intestinal metaplasia after eradication of infection. *Scand J Gastroenterol*. 2010 Aug;45(7-8):828-34.
4. Kivi M, Tindberg Y. *Helicobacter pylori* occurrence and transmission: a family affair? *Scand J Infect Dis*. 2006;38(6-7):407-17.
5. Weyermann M, Adler G, Brenner H, Rothenbacher D. The mother as source of *Helicobacter pylori* infection. *Epidemiology*. 2006 May;17(3):332-4.
6. Weyermann M, Rothenbacher D, Brenner H. Acquisition of *Helicobacter pylori* infection in early childhood: independent contributions of infected mothers, fathers, and siblings. *Am J Gastroenterol*. 2009 Jan;104(1):182-9.
7. Lunet N, Barros H. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in developing countries: revisiting the “enigmas”. In: Ly A, Khayat D, editors. *About cancer in Africa: from epidemiology to biomedical applications and perspectives*. Paris: INCa; 2006. p. 257-72.
8. Tsai CJ, Perry S, Sanchez L, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* infection in different generations of Hispanics in the San Francisco Bay Area. *Am J Epidemiol*. 2005 Aug 15;162(4):351-7.
9. Tkachenko MA, Zhannat NZ, Erman LV, Blashenkova EL, Isachenko SV, Isachenko OB, et al. Dramatic changes in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection during childhood: a 10-year follow-up study in Russia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007 Oct;45(4):428-32.
10. Rothenbacher D, Bode G, Adler G, Brenner H. History of antibiotic treatment and prevalence of *H. pylori* infection among children: results of a population-based study. *J Clin Epidemiol*. 1998 Mar;51(3):267-71.
11. Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):283-97.
12. Howson CB, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol Rev*. 1986;8:1-27.
13. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006 Jun 15;118(12):3030-44.
14. Lunet N, Pina F, Barros H. Regional trends in Portuguese gastric cancer mortality (1984-1999). *Eur J Cancer Prev*. 2004 Aug;13(4):271-5.
15. Direcção de Serviços de Epidemiologia e Estatísticas de Saúde, editor. *Risco de morrer em Portugal*, Vol. II. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2006.
16. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol*. 2007 Mar;18(3):581-92.
17. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, et al., editors. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. IX. Lyon: IARC Scientific Publications No. 160; 2007.
18. Quina MG. *Helicobacter pylori*: the Portuguese scene. Grupo de Estudo Português do *Helicobacter pylori* (GEPHP). *Eur J Cancer Prev*. 1994 Dec;3 Suppl 2:65-7.
19. Peleteiro B, Bastos J, Pinto H, Marinho A, Guimarães JT, Barros H, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in a Portuguese urban sample (1999-2003). *Eur J Public Health*. 2008;18(Suppl 1):202.
20. Bastos J, Peleteiro B, Lunet N, Pinto H, Marinho A, Guimarães T, et al. *Helicobacter pylori* infection and socioeconomic status in a high prevalence developed country: prevalence, incidence and seroreversion. *Eur J Epidemiol*. 2009;24(Suppl 1):56.
21. Bastos J, Peleteiro B, Fraga S, Pinto H, Marinho A, Guimarães T, et al. Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). VI Congresso Português de Epidemiologia. 2008.
22. Lunet N, Peleteiro B, Bastos J, Marinho AS, Guimarães T, Barros H. *Helicobacter pylori* infection in 4-year old children: results from a Portuguese birth cohort. XXXVI Réunion des Registres des pays de Langue Latine (GRELL). 2011.
23. Ramos E, Lopes C, Barros H. Investigating the effect of nonparticipation using a population-based case-control study on myocardial infarction. *Ann Epidemiol*. 2004 Jul;14(6):437-41.
24. Ramos E, Barros H. Family and school determinants of overweight in 13-year-old Portuguese adolescents. *Acta Paediatr*. 2007 Feb;96(2):281-6.
25. Alves E, Lunet N, Correia S, Morais V, Azevedo A, Barros H. Medical record review to recover missing data in a Portuguese birth cohort: agreement with self-reported data collected by questionnaire and inter-rater variability. *Gac Sanit*. 2011 May-Jun;25(3):211-9.
26. Pinho C, Sousa C, Soares J, Vaz J, Amado J. Epidemiological study and prevalence of *Helicobacter pylori* in children. *Gut*. 1999;45(Suppl V):A13.

## Correspondência:

Nuno Lunet  
Departamento de Epidemiologia Clínica,  
Medicina Preditiva e Saúde Pública  
Faculdade de Medicina da Universidade do Porto  
Al. Prof. Hernâni Monteiro  
4200-319 Porto

## Email:

nlunet@med.up.pt