

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO
ADULTO

Gastrite crônica por *Helicobacter pylori* em pacientes com lesões pré neoplásicas: avaliação dos sistemas OLGA e OLGIM e desempenho de biomarcadores sorológicos na avaliação de risco de desenvolvimento de câncer gástrico

MARIA CLARA DE FREITAS COELHO

Belo Horizonte

2019

MARIA CLARA DE FREITAS COELHO

Gastrite crônica por *Helicobacter pylori* em pacientes com lesões pré neoplásicas: avaliação dos sistemas OLGA e OLGIM e desempenho de biomarcadores sorológicos na avaliação de risco de desenvolvimento de câncer gástrico

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.

Orientador: Prof. Dr. Alfredo José Afonso
Barbosa

Coorientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz
Coelho

Belo Horizonte

2019

C672g Coelho, Maria Clara de Freitas.
Gastrite crônica por *Helicobacter pylori* em pacientes com lesões pré neoplásicas [manuscrito]: avaliação dos sistemas OLGA e OLGIM e desempenho de biomarcadores sorológicos na avaliação de risco de desenvolvimento de câncer gástrico. / Maria Clara de Freitas Coelho. - - Belo Horizonte: 2021.
100f.: il.
Orientador (a): Alfredo José Afonso Barbosa.
Coorientador (a): Luiz Gonzaga Vaz Coelho.
Área de concentração: Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. *Helicobacter pylori*. 2. Gastrite Atrófica. 3. Metaplasia. 4. Adenocarcinoma. 5. Pepsinogênio A. 6. Pepsinogênio C. 7. Estadiamento de Neoplasias. 8. Dissertação Acadêmica. I. Barbosa, Alfredo José Afonso. II. Coelho, Luiz Gonzaga Vaz. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: QW 154

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697




FOLHA DE APROVAÇÃO

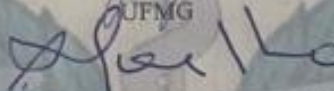
GASTRITE CRÔNICA POR HELICOBACTER PYLORI: ANÁLISE HISTOLÓGICA E SOROLÓGICA, ATRAVÉS DE BIOMARCADORES, DE PACIENTES PARA AVALIAÇÃO DE RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE CÂNCER GÁSTRICO

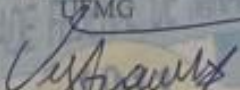
MARIA CLARA DE FREITAS COELHO

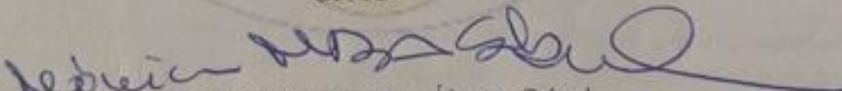
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, como requisito para obtenção do grau de Mestre em CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO, área de concentração CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO.

Aprovada em 13 de dezembro de 2019, pela banca constituída pelos membros:


Prof. Alfredo José Afonso Barbosa - Orientador
UFMG


Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho - Coorientador
UFMG


Prof. Vitor Nunes Arantes
UFMG


Profa. Mônica Maria Demas Álvares Cabral
UFMG

Belo Horizonte, 13 de dezembro de 2019.

RESUMO

Introdução – A bactéria *Helicobacter pylori* é reconhecido como carcinógeno classe I para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico. A gastrite crônica atrófica constitui lesão precursora, e seu estadiamento, conforme os sistemas OLGA e OLGIM, visa identificar pacientes com risco aumentado de desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico e facilitar o seu acompanhamento. Recentemente, tem sido proposta a determinação de biomarcadores séricos [Pepsinogênio I (PGI), Pepsinogênio II (PGII), Gastrina 17 (G17) e anticorpos anti-*H. pylori*] como metodologia não invasiva para avaliação de risco de adenocarcinoma em portadores de GC por *H. pylori*. Este estudo visa avaliar a concordância entre os sistemas OLGA e OLGIM, bem como estudar a performance dos biomarcadores em portadores de gastrite crônica por *H. pylori*.

Casuística e Métodos - Foram selecionados 41 pacientes em seguimento de gastrite crônica (GC) por *H. pylori* e presença de condições pré-neoplásicas à histologia no Ambulatório de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. Os pacientes foram submetidos ao exame endoscópico com biópsias para estadiamento das condições pré-neoplásicas e coleta de sangue para análise sorológica de biomarcadores (PGI, PGII, PGI/ PGII, G17 e Anticorpos anti- *H. pylori*).

Resultados - Dentre os 41 pacientes, 28 eram mulheres e 13 homens, as idades variaram de 47 a 89 anos. Pelo sistema OLGA, obtiveram-se: um paciente estadiado como OLGA 0, sete OLGA I, 17 OLGA II, nove OLGA III e sete OLGA IV. Pelo sistema OLGIM, 14 pacientes foram estadiados como OLGIM 0, cinco OLGIM I, 10 OLGIM II, 10 OLGIM III e dois OLGIM IV. Em relação ao estadiamento histológico entre os pacientes estadiados como baixo (OLGA/ OLGIM 0, 1 e 2) e alto risco (OLGA/ OLGIM 3 e 4) para desenvolvimento de câncer gástrico, a taxa de concordância encontrada entre as classificações foi de 85,4%. A análise dos biomarcadores PGI, PGI/PGII e G17 mostrou sensibilidade e especificidade de 0,50 e 0,68; 0,06 e 0,84; 0,70 e 0,31 respectivamente. **Conclusão** - As classificações histológicas OLGA e OLGIM apresentaram boa taxa de concordância entre si. O emprego simultâneo de ambos os sistemas de classificação histológica foi capaz de aumentar a identificação de pacientes de alto risco. A análise dos biomarcadores não se mostrou eficaz na diferenciação dos pacientes de baixo e alto risco para desenvolvimento de câncer

gástrico na população estudada. Mais estudos são necessários para validação de seu uso na prática clínica em nossa população.

Palavras-chave - *H. pylori*. Gastrite atrófica. Metaplasia intestinal. Adenocarcinoma gástrico. Pepsinogênio I. Pepsinogênio II. Sistema OLGA-OLGIM. GastroPanel.

ABSTRACT

Introduction - *Helicobacter pylori* is recognized as a class I carcinogen for the development of gastric adenocarcinoma. Chronic atrophic gastritis is a precursor lesion, and its staging, according to the OLGA and OLGIM systems, aims to identify patients at increased risk of developing gastric cancer and facilitate its follow-up. Recently, it has been proposed to determine serum biomarkers [Pepsinogen I (PGI), Pepsinogen II (PGII), Gastrin 17 (G17) and anti-*H. pylori* antibodies as a noninvasive methodology for adenocarcinoma risk assessment in chronic *H. pylori* gastritis patients. There are no studies evaluating the usefulness and performance of these methodologies in the Brazilian population. This study aims to evaluate the concordance between the OLGA and OLGIM systems, as well as to study the biomarkers performance in patients with chronic *H. pylori* associated gastritis.

Patients and Methods - Forty-one patients were recruited following chronic gastritis and the presence of pre-neoplastic lesions at histology and previously diagnosed with *H. pylori* infection (HC-UFMG Gastroenterology Outpatient Clinic). Patients underwent endoscopic examination with biopsies for pre-neoplastic staging lesions and blood collection for biomarkers serological analysis (PGI, PGII, PGI / PGII, G17 and anti- *H. pylori* antibodies).

Results - Among the 41 patients, 28 were women and 13 men, ages ranged from 47 to 89 years old. By the OLGA system, we obtained: one patients staged as OLGA 0, seven OLGA I, 17 OLGA II, nine OLGA III and seven OLGA IV. By the OLGIM system, 14 patients were staged as OLGIM 0, five OLGIM I, 10 OLGIM II, 10 OLGIM III and two OLGIM IV. Regarding the histological staging among patients staged as low (OLGA / OLGIM 0, 1 and 2) and high risk (OLGA / OLGIM 3 and 4) for gastric cancer development, the agreement rate found between the classifications was 85, 4%. Biomarkers analysis of PGI, PGI / PGII and G17 showed sensitivity and specificity of 0,50 and 0,68; 0,06 and 0,84; 0,70 and 0,31 respectively.

Conclusion - The histological classifications OLGA and OLGIM presented a good agreement rate among themselves. Simultaneous use of both histological classification systems was able to increase the identification of high-risk patients. Biomarker analysis was not effective in differentiating low to high risk patients in the studied population. Further studies are needed to validate its use in clinical practice in Brazil.

Keywords - H. pylori. Atrophic gastritis. Intestinal Metaplasia Gastric adenocarcinoma.
Pepsinogen I. Pepsinogen II. OLGA-OLGIM grading system. Gastropanel.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
1.1 Revisão da literatura	10
2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS	17
2.1 Objetivos gerais.....	17
2.2 Objetivos específicos.....	17
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	19
3.1 Amostra estudada.....	19
3.1.2 Critérios de inclusão.....	19
3.1.3 Critérios de exclusão.....	19
3.1.4 Tamanho da amostra.....	20
3.2 Procedimentos	20
3.2.1 Ficha clínica	20
3.2.2 Coleta de sangue para realização de painel sorológico (GastroPanel®).....	20
3.2.3 Endoscopia digestiva alta com realização de biópsias gástricas.....	20
3.2.3.1 <i>Coleta de biópsias gástricas</i>	21
3.3 Estudo histológico.....	21
3.3.1 Sistema OLGA de Classificação das gastrites	23
3.3.2 Sistema OLGIM de Classificação das gastrites	26
3.4 Painel sorológico	26
3.5 Aspectos éticos	27
3.6 Análise estatística	28
4 RESULTADOS	29
4.1 Dados demográficos.....	29
4.2 Achados histológicos.....	30
4.2.1 Distribuição dos pacientes conforme classificação OLGA e OLGIM ...	30
4.2.2 <i>Helicobacter pylori</i>	39

4.3 Exames sorológicos: biomarcadores	39
4.3.1 Pepsinogênio I	40
4.3.2 Relação Pepsinogênio I/ Pepsinogênio II	43
4.3.3 Gastrina 17.....	46
4.3.4 <i>Helicobacter pylori</i>	48
4.3.5 Análises adicionais dos biomarcadores	49
5 DISCUSSÃO.....	51
6 CONCLUSÕES.....	58
7 REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

1.1 Revisão da literatura

A identificação do *Helicobacter pylori* alterou drasticamente o conhecimento acerca das afecções do trato digestivo superior, sendo hoje reconhecido como o principal fator etiológico da gastrite crônica (GC), com potencial evolutivo para o desenvolvimento de úlcera péptica e neoplasias gástricas (adenocarcinoma e linfoma MALT) (1,2). Atualmente, o diagnóstico acurado dessas afecções gástricas requer a realização de endoscopia digestiva alta (EDA), com coleta de biópsias e avaliação histopatológica. Esse método, realizado em diferentes topografias do estômago, permite, na maioria dos casos, correta classificação morfológica das gastrites como, por exemplo, superficial ou atrófica, ou se está localizada no antro, no corpo gástrico ou em ambas as regiões. Tais informações foram bem definidas pelo Sistema Sydney de Classificação das Gastrites, atualizado em 1996, e geralmente permitem uniformização e adequada avaliação etiopatogênica das gastrites crônicas (3).

H. pylori é hoje considerado o principal agente etiológico das gastrites crônicas. *H. pylori* coloniza a mucosa gástrica humana com mínima competição por parte de outros microrganismos e parece estar particularmente adaptado a tal ambiente. Embora sua presença evoque resposta imune local e sistêmica, a infecção, uma vez adquirida, persiste indefinidamente até que seja tratada adequadamente. O diagnóstico preciso das gastrites associadas ao *H. pylori* é complementado pelo exame histopatológico (4).

O antro gástrico é a primeira região a ser acometida na gastrite por *H. pylori* mas, durante sua evolução, esta pode predominar no corpo ou, mesmo, acometer toda a mucosa gástrica (pangastrite). A distribuição da bactéria no estômago é importante, pois parece ser um indicador do padrão de evolução da gastrite. Assim, indivíduos com gastrite predominantemente antral terão secreção gástrica normal ou elevada, pois a mucosa oxíntica se mantém íntegra, ocorrendo nesses pacientes risco aumentado de úlcera duodenal. Por outro lado, indivíduos com gastrite predominante no corpo do estômago costumam apresentar atrofia gástrica e secreção ácida reduzida. Histologicamente, os pacientes infectados costumam apresentar, durante

a evolução da doença por longos períodos, além da atrofia da mucosa, metaplasia intestinal (MI) e displasia do epitélio glandular do estômago (4-7).

A sequência infecção pelo *H. pylori* → *gastrite crônica* → *atrofia glandular* → *metaplasia intestinal* constitui um conjunto de alterações associadas muito frequentemente observadas. Embora a progressão da atrofia e da metaplasia, associadas ao *H. pylori*, apresente consequências fisiopatológicas como a úlcera péptica gástrica, atualmente o ponto de maior interesse está localizado no envolvimento dessa cascata com o desenvolvimento do câncer gástrico, visto que o *H. pylori* é reconhecido como carcinógeno classe I (2). O risco de adenocarcinoma gástrico (ACG) é quatro a cinco vezes maior em pacientes portadores de atrofia acentuada do corpo comparado a pacientes saudáveis. Dentre os pacientes com atrofia acentuada do antro existe risco 18 vezes maior para o desenvolvimento de câncer gástrico, chegando a 90 vezes naqueles com atrofia intensa do corpo e do antro (pangastrite) quando comparáveis a pessoas saudáveis (9 -14). Portanto, atrofia glandular e metaplasia intestinal (MI) são atualmente consideradas corresponsáveis pelo aumento da prevalência do carcinoma gástrico do tipo intestinal. A gastrite atrófica é um processo de inflamação crônica da mucosa gástrica, levando à redução, ou mesmo desaparecimento, das unidades glandulares e sua eventual substituição por fibrose ou tecido metaplásico. MI no estômago se refere à reposição progressiva e de distribuição focal, do epitélio gástrico por epitélio tipo intestinal. O epitélio neoformado apresenta características bioquímicas e morfológicas (tanto à microscopia óptica quanto eletrônica) do epitélio intestinal, seja do tipo do intestino delgado (tipo I ou metaplasia completa) ou do epitélio do cólon, com secreção de sulfomucinas (tipo II ou metaplasia incompleta). Assim sendo, o epitélio metaplásico pode ser constituído por diferentes linhagens de células próprias da mucosa intestinal como células caliciformes, células absortivas, células de Paneth e, inclusive, com a presença de variável número de células endócrinas (15).

Portanto, a atrofia da mucosa gástrica associada à GC sinaliza para a possibilidade da existência de MI ou torna sua ocorrência mais provável. O diagnóstico histológico de MI na mucosa gástrica é relativamente simples e poucas vezes oferece dificuldades. Por outro lado, o diagnóstico de atrofia glandular da mucosa gástrica, quando discreta ou moderada, costuma ser impreciso quando se examinam biópsias endoscópicas que é o método utilizado com mais frequência. Por sua vez, graus mais avançados de atrofia da mucosa gástrica são histologicamente

mais acurados. Como já é conhecido, pacientes com GC de antro e corpo (pangastrite crônica) costumam evoluir com atrofia glandular da mucosa gástrica e desenvolvem carcinoma gástrico com frequência significativamente maior (16). Daí serem consideradas condições pré-cancerosas. Em relação ao carcinoma gástrico tipo intestinal, o elo principal entre tais lesões precursoras é admitido como sendo a MI. Tendo em vista a alta frequência de MI e a relativa baixa frequência do câncer gástrico, alguns autores ressaltam que a atrofia da mucosa gástrica seria tão ou mais relevante, que a MI, em relação à carcinogênese gástrica (17).

Gastrite atrófica e MI constituem sequelas frequentes de GC secundária à infecção por *H. pylori*. Um grande estudo multicêntrico japonês, envolvendo 2.455 pacientes, relatou a presença de gastrite atrófica em 82,9% dos indivíduos infectados e em apenas 9,8% naqueles não infectados. Da mesma forma, MI foi detectada em 43,1% dos indivíduos *H. pylori* positivos enquanto somente 6,2% daqueles não infectados apresentavam tal anormalidade (18).

A detecção e seguimento de pacientes portadores de condições gástricas pré-malignas (gastrite atrófica, MI e displasia) poderiam, potencialmente, favorecer o diagnóstico precoce e, conseqüentemente, o tratamento mais adequado do câncer gástrico. Estudos populacionais têm sido realizados para quantificar o risco dessa neoplasia em pacientes portadores de lesões gástricas pré-malignas no mundo ocidental. Em 2008, uma coorte realizada na Holanda com 92.250 portadores de lesões pré-malignas estimou os seguintes riscos para desenvolvimento de câncer gástrico, dentro de um período de dez anos após o diagnóstico inicial: 0,8% para portadores de gastrite atrófica; 1,8% para portadores de MI; 3,9% para portadores de displasia leve a moderada e 32,7% para aqueles portadores de displasia de alto grau (19). Em 2015, uma coorte realizada na Suécia analisou 405.172 indivíduos que foram submetidos à biópsia gástrica por indicações não malignas no período de 1979 a 2011. Os achados obtidos permitiram predizer, no período de análise, que 1/256 pacientes com mucosa gástrica normal, 1/85 com GC, 1/50 com gastrite atrófica, 1/39 com MI e 1/19 com displasia desenvolverão câncer gástrico dentro de 20 anos após a identificação dessas lesões (20). Tais achados sugerem que a implantação de seguimento endoscópico em pacientes com condições pré-malignas acentuadas poderia reduzir as taxas de morbidade e mortalidade por câncer gástrico se a análise de custo-benefício se mostrar favorável para determinada população.

Com o objetivo de proporcionar informações prognósticas/ terapêuticas úteis na condução de pacientes portadores de lesões gástricas pré-neoplásicas têm sido desenvolvidos sistemas histológicos para estadiamento das gastrites nessa situação. Em 2007, foi desenvolvido o sistema *Operative Link for Gastritis Assessment* (OLGA) baseado na extensão e topografia (antro e/ou corpo gástrico) das alterações atróficas (21) (Figura 1). Pacientes classificados como estágio III ou IV são considerados de alto risco. O sistema *Operative link for Gastric Intestinal Metaplasia Assessment* (OLGIM) é também baseado no mesmo conceito, mas considera apenas a extensão e a topografia das lesões relacionadas à MI (22) (Figura 2). O valor prognóstico de ambos os sistemas tem sido documentado em diferentes estudos, com diferentes amostragens e populações (23-32). Com base em tais evidências, diferentes reuniões de consenso e *guidelines*, em diferentes regiões do mundo, têm recomendado a adoção de tais sistemas de classificação histológica em pacientes portadores de lesões pré-neoplásicas secundárias à GC por infecção por *H. pylori*, com sugestão de seguimento endoscópico a cada dois-três anos naqueles portadores de lesões classificadas como OLGA ou OLGIM graus III ou IV (33-38).

		CORPO			
ANTRO	Escore de Atrofia	Ausência de atrofia (Escore 0)	Atrofia leve (Escore 1)	Atrofia moderada (Escore 2)	Atrofia intensa (Escore 3)
	Sem atrofia (Escore 0)	Estágio 0	Estágio I	Estágio II	Estágio II
	Atrofia leve (Escore 1)	Estágio I	Estágio II	Estágio II	Estágio III
	Atrofia moderada (Escore 2)	Estágio II	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
	Atrofia intensa (Escore 3)	Estágio III	Estágio III	Estágio IV	Estágio IV

Figura 1 - Sistema Operative Link for Gastritis Assessment - OLGA.
(Adaptado de ref. 21).

Atrofia: perda de glândulas próprias (com ou sem metaplasia). Atrofia é graduada em dois diferentes compartimentos gástricos: mucosa antral e mucosa oxíntica (corpo e fundo gástrico), em escala 0 a IV, de acordo com a escala visual analógica do Sistema Sydney de Classificação das Gastrites, atualizado em Houston (3). O estadiamento resulta da combinação de alterações atróficas encontradas em ambos os compartimentos.

		CORPO			
ANTRO	Escore de Metaplasia intestinal	Ausência Metaplasia intestinal (Escore 0)	Metaplasia intestinal leve (Escore 1)	Metaplasia intestinal moderada (Escore 2)	Metaplasia intestinal intensa (Escore 3)
	Ausência Metaplasia intestinal (Escore 0)	Estágio 0	Estágio I	Estágio II	Estágio II
	Metaplasia intestinal leve (Escore 1)	Estágio I	Estágio II	Estágio II	Estágio III
	Metaplasia intestinal moderada (Escore 2)	Estágio II	Estágio II	Estágio III	Estágio IV
	Metaplasia intestinal intensa (Escore 3)	Estágio III	Estágio III	Estágio IV	Estágio IV

Figura 2 – Sistema Operative Link for Intestinal Metaplasia – OLGIM.
(Adaptado de ref. 22).

Metaplasia intestinal é graduada em dois diferentes compartimentos gástricos: mucosa antral e mucosa oxíntica (corpo e fundo gástrico), em escala 0 a IV, de acordo com a escala visual analógica do Sistema Sydney de Classificação das Gastrites, atualizado em Houston (3). O estadiamento resulta da combinação de alterações metaplásicas encontradas em ambos os compartimentos. .

A fim de evitar a realização excessiva de procedimentos invasivos e onerosos como a EDA, ocorre atualmente uma busca para o desenvolvimento de métodos diagnósticos não invasivos, capazes de detectar pacientes em risco de desenvolver câncer gástrico, como, por exemplo, os portadores de diferentes fenótipos de GC, especialmente aquelas associadas à infecção por *H. pylori*. Isso se torna particularmente relevante em países com elevada prevalência da infecção por *H. pylori* e incidência importante de câncer gástrico na população.

Os pepsinogênios, pró-enzimas da pepsina, são classificados de acordo com suas propriedades bioquímicas e imunológicas em dois tipos: pepsinogênio I (PGI) e pepsinogênio II (PGII). Ambos são produzidos pela mucosa gástrica, porém em locais diferentes. Enquanto o PGI é produzido exclusivamente pelas células principais e mucosas do corpo gástrico, o PGII é produzido por essas células e também pelas células mucosas da região cárdica, glândulas pilóricas e glândulas de Brunner na mucosa duodenal. Ambas as pró-enzimas são excretadas principalmente para a luz gástrica, porém uma porção mínima (em torno de 1%) se difunde para a corrente sanguínea e pode ser mensurada (39,40). PGI e PGII acham-se aumentados em pacientes portadores de GC secundária ao *H. pylori*. Entretanto, conforme ocorre atrofia da mucosa do corpo, devido à redução de glândulas oxínticas, há uma redução mais significativa de PGI que de PGII em fase de atrofia leve, já que este é produzido também em outras regiões do estômago. Algumas vezes a inflamação da mucosa associada à infecção por *H. pylori* é tão acentuada que, mesmo na presença de atrofia, os níveis de PGI e PGII poderão estar elevados (41). Para superar essa limitação, é empregada a relação PGI/PGII (RPG), hoje considerada como o melhor marcador sorológico de atrofia gástrica e já empregada como ferramenta para rastreamento de risco para câncer gástrico no Japão e, incipientemente, em outros países (42-48). Torna-se importante salientar que o valor preditivo da determinação dos pepsinogênios pode ser limitado em situações em que a atrofia é restrita ao antro gástrico (49). Além da infecção por *H. pylori* e seus diferentes fenótipos, outros fatores podem também afetar os níveis séricos de pepsinogênios, entre eles, a região geográfica, etnia, idade, sexo, altura, peso corporal, índice de massa corporal, tabagismo e uso de bebidas alcoólicas (50,51). Níveis de $PGI \leq 70 \text{ ng/ml}$ e $RPG \leq 3$ constituem os valores mais aceitáveis para a detecção de atrofia gástrica, com sensibilidade entre 66,7 e 84,6% e especificidade entre 73,5 e 87,1%, embora os

valores dos pontos de corte desses exames possam variar na dependência da metodologia em diferentes estudos (43,46, 52,53).

Com o objetivo de melhorar a acurácia do diagnóstico não invasivo da atrofia gástrica, tem sido sugerida a utilização de outros biomarcadores aos pepsinogênios. Ao associar à dosagem de pepsinogênios a determinação sorológica dos anticorpos anti-*H. pylori* (método ABCD), investigadores asiáticos têm demonstrado que o método tem o potencial de identificar em adultos presumivelmente saudáveis aqueles com maior risco de desenvolvimento de câncer gástrico (54). Outra associação de biomarcadores recentemente descrita (GastroPanel®), envolve, além da determinação dos pepsinogênios e de anticorpos anti-*H. pylori*, a determinação da gastrina-17 (G17) por meio da coleta de uma única amostra de sangue. A gastrina-17 pertence a um subgrupo da gastrina composto de 17 aminoácidos, sendo produzida pelas células G do antro gástrico e indicativa da integridade glandular da mucosa antral. Seus níveis estão intimamente relacionados com o pH intraluminal do estômago, ou seja, acham-se reduzidos em meio ácido e anormalmente elevados em caso de o paciente apresentar hipo ou acloridria.

Sipponen P, *et al.* (55), na Finlândia, estudaram 100 pacientes dispépticos, com e sem atrofia antral, e observaram relação concordante entre o declínio dos níveis de G17 e a intensidade da atrofia antral. Duas metanálises recentes têm avaliado o desempenho do GastroPanel®: Syrjänen K (56) analisou os resultados de 8.654 pacientes de diferentes países tendo encontrado sensibilidade de 70,2% e especificidade de 93,9% no diagnóstico de gastrite atrófica do corpo e sensibilidade de 53,8% e especificidade de 84,1% no diagnóstico de gastrite atrófica do antro. Zagari RM, *et al.* (53) analisaram 20 estudos envolvendo 4.241 participantes encontrando sensibilidade semelhante (70,4%) para o diagnóstico de gastrite atrófica do corpo e sensibilidade de 65,4% para o diagnóstico de gastrite atrófica do antro. Ainda são escassos os estudos que relacionam os níveis de pepsinogênios ao diagnóstico de atrofia gástrica na América Latina (57) e, mesmo, no Brasil (58).

2 JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

As considerações reportadas nesta revisão da literatura demonstram a necessidade do estabelecimento de novos métodos de diagnóstico e acompanhamento para o estudo dos pacientes portadores de gastrites crônicas, especialmente aquelas secundárias à infecção por *H. pylori* e cursando com lesões pré-neoplásicas, especialmente a gastrite atrófica e a MI . A introdução de novas ferramentas diagnósticas, ainda não consolidadas no Brasil, poderá contribuir para estudos mais abrangentes envolvendo a complexa relação entre infecção por *H. pylori* e carcinogênese gástrica, com impactos positivos relevantes nas propostas de programas de prevenções secundária e terciária do ACG.

2.1 Objetivos gerais

Realizar um estudo para aplicação em nosso meio das classificações histológicas OLGA/OLGIM em série de pacientes com GC associada à infecção por *H. pylori*.

Avaliar o uso de biomarcadores (teste GastroPanel®) como método auxiliar não invasivo para o diagnóstico da presença de condições patológicas associadas ao desenvolvimento do câncer gástrico em série de pacientes com GC associada à infecção por *H. pylori*.

2.2 Objetivos específicos

Como específicos, elencam-se os seguintes:

1. estadiar as alterações histológicas na mucosa gástrica dos pacientes do estudo dentro dos critérios das classificações OLGA e OLGIM;
2. avaliar a concordância entre as classificações OLGA e OLGIM;
3. estadiar os pacientes do estudo em grupos de alto e baixo risco segundo as classificações OLGA/OLGIM para o desenvolvimento de câncer gástrico;
4. comparar a performance dos biomarcadores pepsinogênio I (PG I) e relação PG I/PGII nos pacientes classificados histologicamente como de alto e baixo risco;

5. comparar a performance da determinação de gastrina sérica em jejum nos pacientes classificados como de baixo e alto risco.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais/Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares (IAG-HC-UFMG/EBSERH), onde os pacientes foram recrutados, submetidos ao exame endoscópico e onde foram colhidas, armazenadas e processadas as amostras de biópsias gástricas e sorológicas. As análises histológicas foram realizadas no IAG-HC-UFMG/EBSERH, e as análises sorológicas no Laboratório de Patologia Clínica Geraldo Lustosa, em Belo Horizonte.

3.1 Amostra estudada

Foi selecionada uma série consecutiva de pacientes em seguimento no ambulatório de esôfago, estômago e duodeno do IAG-HC-UFMG/EBSERH, recrutados no período de 04/11/2016 a 04/04/2019.

3.1.2 Critérios de inclusão

Pacientes adultos, de ambos os sexos, sintomáticos ou assintomáticos do ponto de vista do aparelho digestivo superior, em seguimento de quadro de GC e presença de condições pré-neoplásicas à histologia e com diagnóstico prévio de infecção por *H. pylori* comprovado ou suspeito.

3.1.3 Critérios de exclusão

1. Pacientes com alterações da coagulação que, a critério do endoscopista assistente, pudessem impedir a realização de biópsias gástricas.
2. Pacientes com doenças agudas e indicação de cirurgia ou tratamento de urgência para controle de seus sintomas.
3. Pacientes que não concordaram em participar do estudo.
4. Pacientes que utilizaram antibióticos nos 30 dias precedentes à EDA, inibidor de bomba de prótons (IBP) e antagonista dos receptores de H₂ da histamina nos 10 dias precedentes à EDA.

5. Pacientes com GCA de etiologia autoimune comprovada.

3.1.4 Tamanho da amostra

Por se tratar de estudo para avaliação preliminar de diferentes técnicas diagnósticas foi adotada uma amostra de conveniência, não probabilística, composta pelo número de pacientes recrutados no período do estudo e constando de 41 pacientes.

3.2 Procedimentos

3.2.1 Ficha clínica

Todos os pacientes incluídos no estudo responderam a um questionário clínico preestabelecido (Apêndice A).

3.2.2 Coleta de sangue para realização do painel sorológico (GastroPanel®)

As coletas foram realizadas imediatamente antes do exame endoscópico. Foram coletadas, em veia cubital, amostras de sangue periférico (4ml) em frasco com EDTA; minutos após a coleta as amostras foram centrifugadas, por 15 min a 3000 rpm (Eppendorf AG, Hamburgo, Alemanha), sendo o plasma pipetado e imediatamente armazenado em freezer a -80°C.

Orientações na véspera da coleta:

- jejum para líquidos e sólidos por 10h.
- suspensão de medicação como antiácidos e protetores da mucosa gástrica (alginate e sucralfato)
- abstenção do fumo por, no mínimo, 4 h antecedentes à coleta do sangue.

3.2.3 Endoscopia digestiva alta com realização de biópsias gástricas

O exame foi realizado sob sedação venosa (Midazolam + Meperidina) e com monitorização cardiorrespiratória por meio da oximetria de pulso. O aparelho utilizado

para a realização dos exames foi o videoendoscópio Olympus GIF-Q150 (Olympus, EUA).

3.2.3.1 Coleta de biópsias gástricas

Durante a endoscopia digestiva alta, foram coletadas seis biópsias gástricas (figura 3), reportadas de acordo com o Sistema Sydney Atualizado para classificação das gastrites (3). A topografia das biópsias foi assim definida para o estudo: duas biópsias do antro gástrico, uma na pequena e outra na grande curvatura, ambas na região média do antro (frasco 1), uma biópsia da incisura *angularis* (frasco 2) e três do corpo gástrico (uma da pequena curvatura, entre a incisura e a linha Z, e duas da grande curvatura (frasco 3). Todas as biópsias foram fixadas em formol a 10% e incluídas em blocos de parafina separadamente.

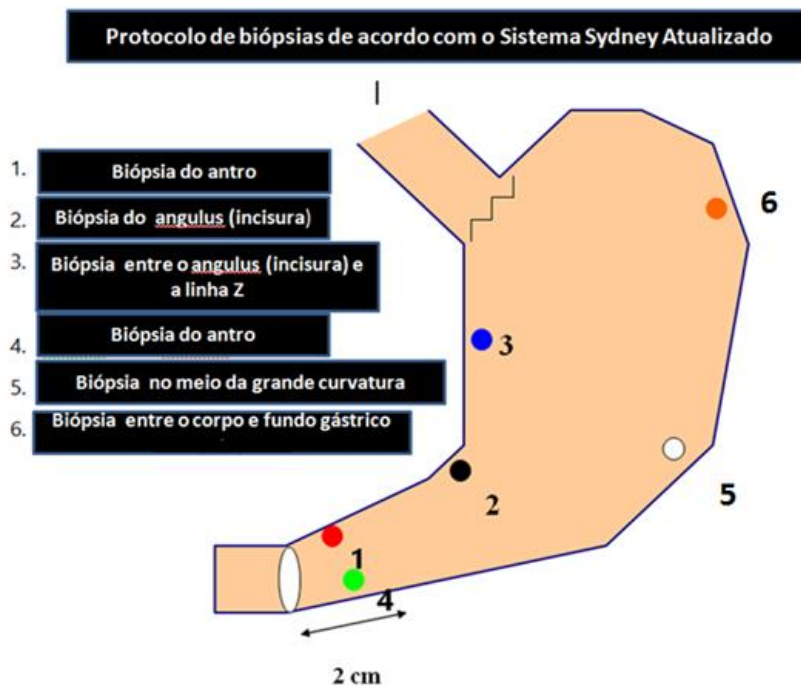


Figura 3 – Representação gráfica dos locais de coleta de biópsias de acordo com o Sistema Sydney atualizado (3).

3.3 Estudo histológico

O estudo histológico da mucosa gástrica foi realizado em cortes histológicos de 4 µm de espessura por um único patologista com experiência em patologia

gastrointestinal. As colorações histológicas utilizadas foram hematoxilina-eosina (HE) para análise histopatológica e Giemsa para pesquisa da presença de *H. pylori*. Para a classificação das gastrites crônicas foram consideradas as seguintes variáveis: (a) inflamação crônica, caracterizada pela presença na lâmina própria da mucosa de infiltrado inflamatório predominante mononuclear e com número variável de leucócitos polimorfonucleares; (b) sinais de atrofia da mucosa, definida como rarefação do componente glandular e/ou presença de áreas de MI, que consiste na substituição do epitélio gástrico de revestimento e glandular por epitélio do tipo intestinal especializado. Tais variáveis, consideradas de forma quantitativa, foram graduadas como ausentes, discretas, moderadas e acentuadas. Tal sistema salienta a distinção entre GCA e GC não atrófica e possibilita a definição do padrão topográfico predominante de gastrite: (a) predominantemente antral, (b) predominantemente do corpo e (c) do corpo e antro.

A figura 4 ilustra as possíveis transformações, atróficas e metaplásicas que podem ocorrer na mucosa gástrica (59).

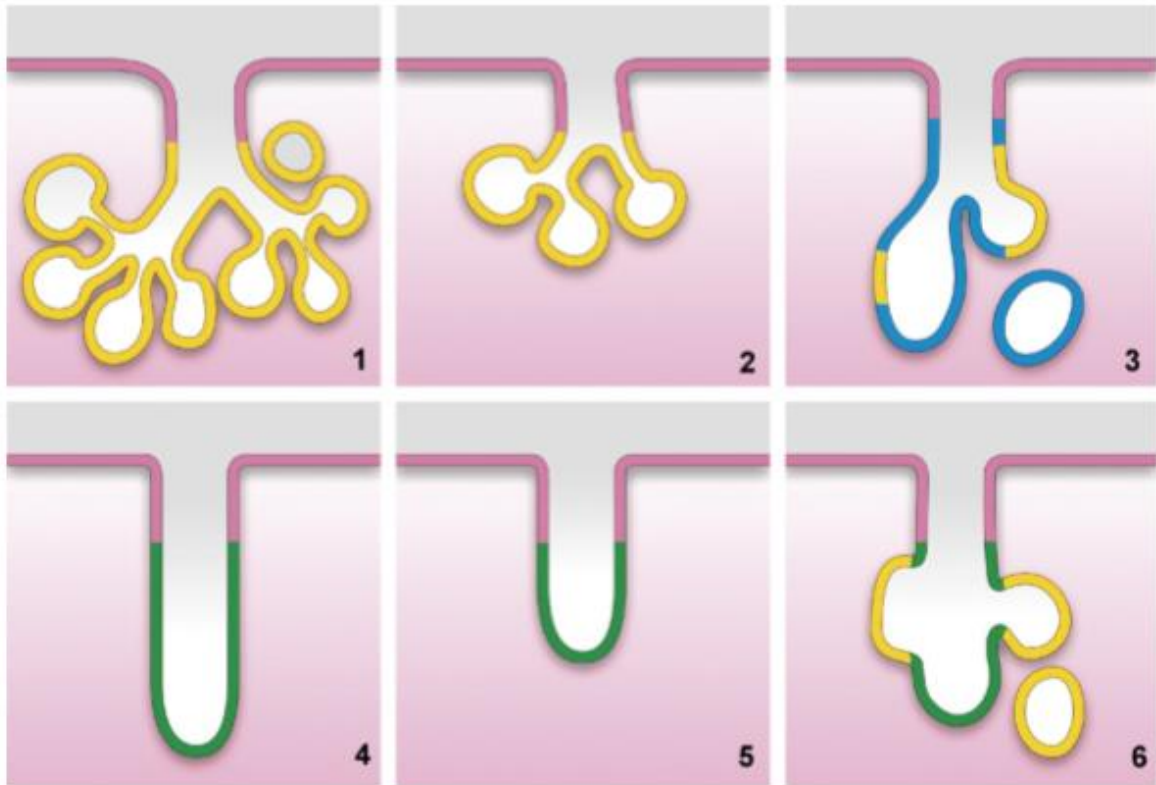


Figura 4 – Tutorial para interpretação do Sistema OLGA [adaptado Rugge M, et al. (59)]

1. Estrutura glandular mucosecretora normal. 2. Atrofia glandular não metaplásica. 3. Atrofia metaplásica. 4. Glândula oxíntica normal. 5. Glândula oxíntica atrófica não metaplásica. 6. Metaplasia pseudopilórica da glândula oxíntica

3.3.1 Sistema OLGA de classificação das gastrites

O Sistema OLGA emprega a coleta de amostras gástricas e o sistema de escala visual analógica conforme recomendado pelo Sistema Sydney atualizado (3) (figura 4). Nele, a atrofia gástrica é considerada a lesão histológica representativa da progressão da doença.

Conforme Rugge M, et al. (59), o estadiamento histológico pelo sistema OLGA varia de 0 a IV, sendo definido pela análise de fragmentos de antro, incisura angular e corpo separadamente e classificado conforme a quantificação da perda glandular estimada de cada fragmento, por meio de uma escala visual analógica. Nos fragmentos de antro e corpo a atrofia (perda glandular) é estimada em quatro níveis: ausente: 0%, leve: 1-30%, moderada: 31-60% e acentuada: > 60% (figuras 5 a 8).

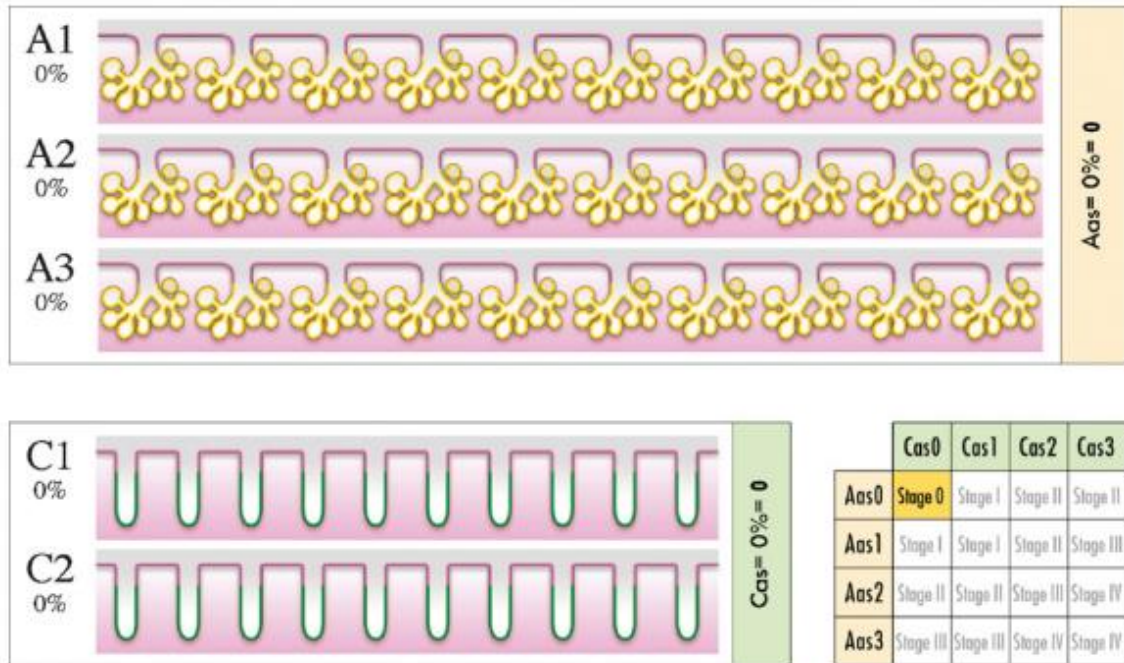


Figura 5 – Tutorial para interpretação do Sistema OLGA [adaptado Rugge M, et al. (59)]

Estadiamento OLGA I

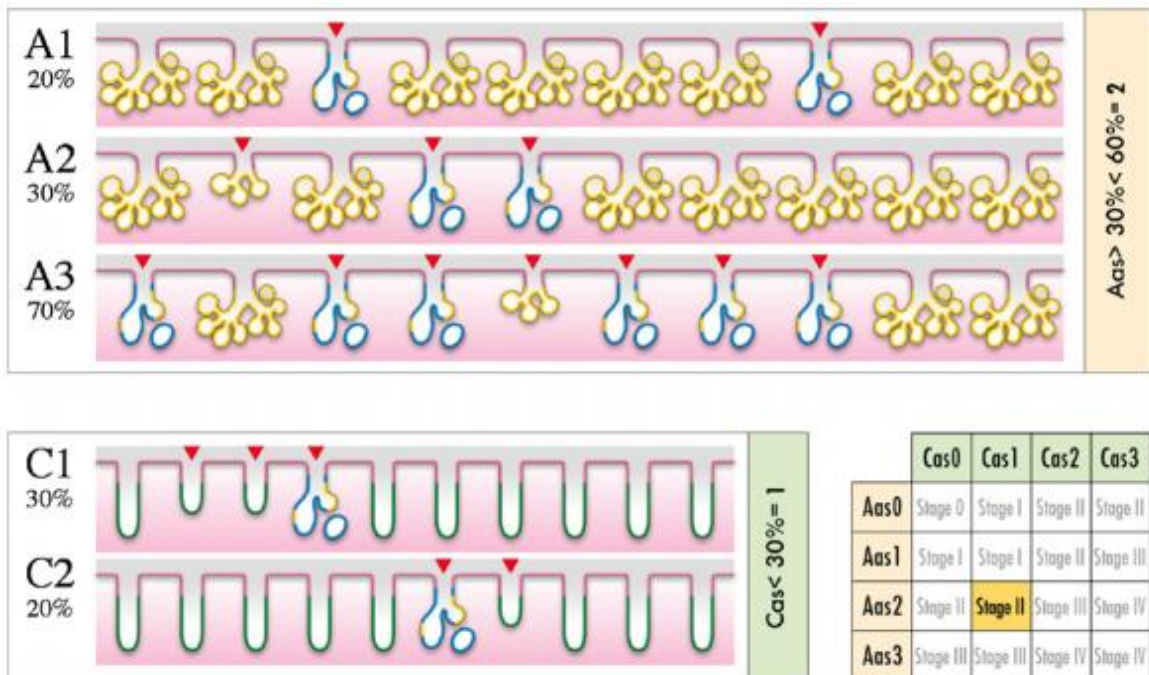


Figura 6 – Tutorial para interpretação do Sistema OLGA [adaptado Rugge M, et al. (59)]

Estadiamento OLGA II

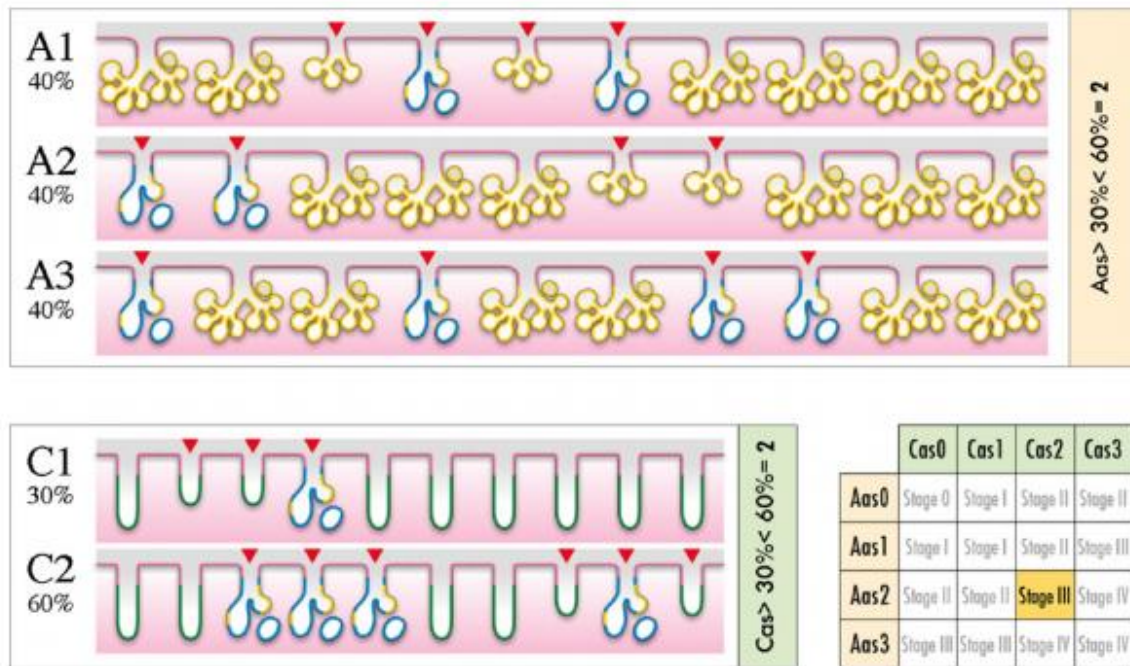


Figura 7 – Tutorial para interpretação do Sistema OLGA [adaptado Rugge M, et al. (59)]

Estadiamento OLGA III

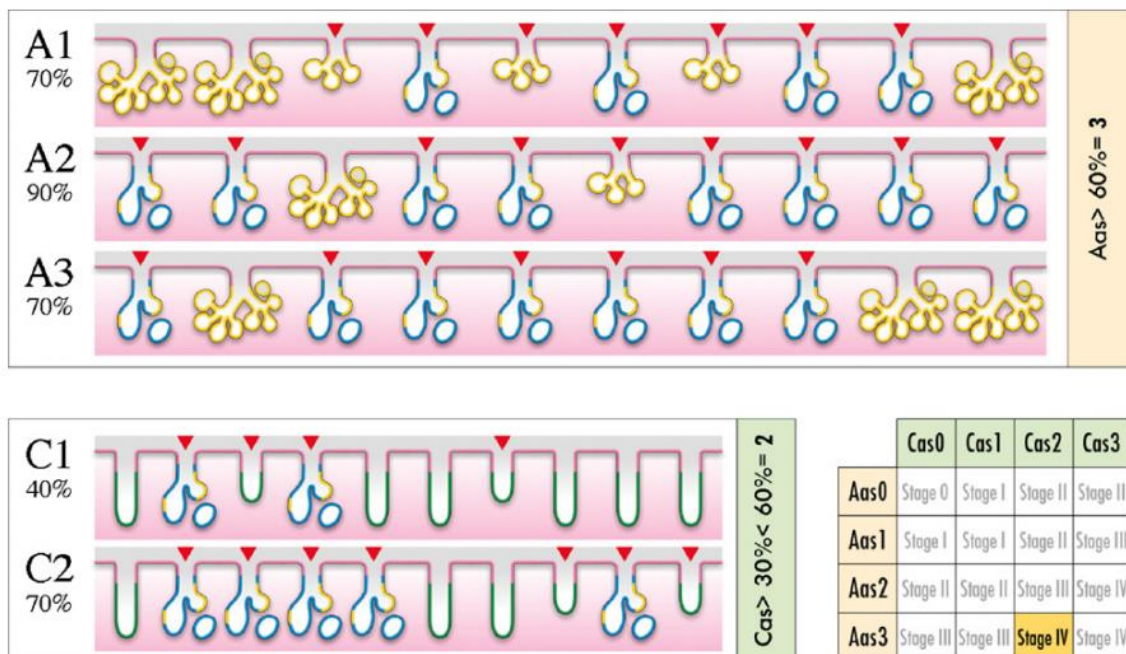


Figura 8 – Tutorial para interpretação do Sistema OLGA [adaptado Rugge M, et al. (59)]

Estadiamento OLGA IV

3.3.2 Sistema OLGIM de classificação das gastrites

O Sistema OLGIM emprega a coleta de amostras gástricas e o sistema de escala analógica visual conforme recomendado pelo Sistema Sydney Atualizado (figura 9) (3). Nele, a MI I é considerada a lesão histológica representativa da progressão da doença.

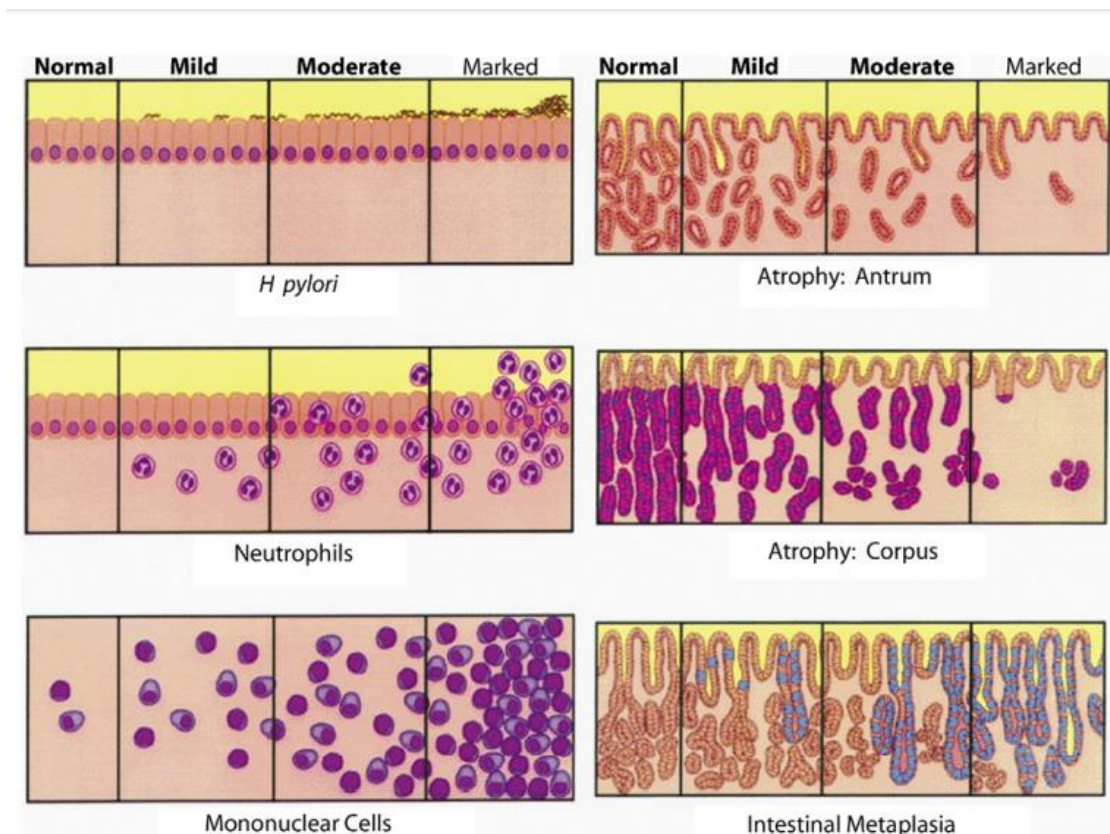


Figura 9 – Escala visual analógica. Gastrite atrófica e metaplasia intestinal classificadas de acordo com a escala analógica visual do Sistema Sydney atualizado (3) [adaptado de Capelle LG, et al. (22)]

3.4 Painel sorológico

Para análise do painel sorológico (GastroPanel®, Biohit, Helsinque, Finlândia), as amostras de plasma foram descongeladas, transferidas para microtubos devidamente identificados, sendo as leituras por ELISA realizadas no equipamento Sprinter XL (Euroimmun, Alemanha). Cada marcador foi analisado em microplaca individual, sendo a programação do *software* do aparelho realizada conforme

instruções do fabricante, e o controle dos resultados obedeceu à faixa recomendada pelo fabricante conforme listagem a seguir:

Pepsinogênio I: Lote 47PA1824, alvo do controle: 34-46. Alvo atingido: 38,42

Pepsinogênio II: Lote04PB1901, alvo do controle: 11-15. Alvo atingido: 13,15

Gastrina-17: Lote 49GC1821, alvo do controle: 8-11. Alvo atingido: 9,96

Helicobacter pylori IgG ELISA: Lote 02HE1901, alvo do controle: 66-94. Alvo atingido: 89

O cumprimento do controle dentro da faixa alvo recomendada atende a uma exigência dos certificados de controle de qualidade do fabricante. Todos os testes foram realizados no Laboratório de Patologia Clínica Geraldo Lustosa, em Belo Horizonte, e acompanhados, em todas as etapas, pela pesquisadora do estudo.

Os valores de referência adotados foram aqueles disponibilizados pelo fabricante:

Pepsinogênio I: 30 – 160 µm/l

Pepsinogênio II: 3-15 µm/l

Gastrina 17: 1– 7 pmol/l

Helicobacter pylori IgG ELISA: < 30 EUI = negativo

Para classificação dos pacientes em baixo e alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico, considerou-se portanto:

PGI ≤ 30: paciente de alto risco

PGI > 30: paciente de baixo risco

PGI/ PG II ≤ 3: paciente de alto risco

PGI/ PGII > 3: paciente de baixo risco

3.5 Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP/UFMG), em 15/06/2016, e devidamente registrado na Plataforma Brasil (nº CAAE: 56690416.2.0000.5149) (ANEXO A)

Todos os participantes foram devidamente esclarecidos a respeito dos objetivos do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B)

Todos os pacientes e amostras incluídas foram identificados por código, sendo seguidas normas rigorosas no manuseio de materiais biológicos. Apenas os

pesquisadores envolvidos no estudo tiveram acesso aos dados que poderiam vincular os sujeitos de pesquisa ao seu código.

3.6 Análise estatística

Técnicas de estatística descritiva, incluindo medidas de tendência central e variabilidade, foram empregadas e os dados expressos como percentagens, médias (desvio padrão), mediana e valores mínimo e máximo. Variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t de Student, Teste de Mann-Whitney (dados não paramétricos) e o teste do Quiquadrado foi usado para avaliar quantitativamente a relação entre resultados obtidos. Considerando o resultado histológico do conjunto OLGA-OLGIM como padrão de referência, foram calculados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e intervalo de confiança de 95% para os resultados obtidos através dos biomarcadores sorológicos. O programa *Confidence Interval Analysis* (CIA) foi usado para os cálculos dos intervalos de confiança com o método de Wilson. Foi reconhecida significância estatística para valores de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas através do pacote estatístico MINITAB (Minitab Inc., USA) versão 16, Excel (Office 10).

4 RESULTADOS

4.1 Dados demográficos

Foram recrutados 46 pacientes consecutivamente atendidos durante consultas de rotina no ambulatório de esôfago, estômago e duodeno do IAG-HC-UFMG/EBSERH. Na data agendada para exame endoscópico, cinco pacientes foram excluídos: um devido ao uso de anticoagulante oral (Warfarina 5mg/dia), dois por plaquetopenia (o que tornaria a realização de múltiplas biópsias um procedimento de risco para o paciente), um sabidamente portador de gastrite autoimune (convocado equivocadamente no ambulatório) e um paciente por se recusar a participar do estudo. Assim, um total de 41 pacientes participaram do estudo, e suas características demográficas podem ser vistas na tabela 1.

Dentre os 41 pacientes, 28 eram do sexo feminino e 13 do sexo masculino. As idades variaram de 47 a 89 anos com média de 67,3 e Desvio-Padrão (DP) de 9,6 sendo a média para o sexo masculino e feminino, respectivamente, 65,0 (DP:10,6) e 68,4 (DP:9,1) anos. O índice de massa corporal (IMC) variou de 17,1 a 42,5 com média de 26,8 e DP:5,1. Tabagismo e etilismo foram relatados por oito (20%) e seis (15%) pacientes, respectivamente. O ensino fundamental e médio representaram aproximadamente 93% da escolaridade da amostra (n=38).

Diversas comorbidades foram citadas pelos pacientes sendo as mais frequentes hipertensão arterial sistêmica [n=29 (70%)] e diabetes mellitus [n=13 (31%)]. Apenas um (2,4%) paciente negou qualquer morbidade associada. Outras comorbidades referidas incluíram hipotireoidismo, pancreatite crônica, hérnia de disco, dislipidemia, doença do refluxo gastro esofágico (DRGE), cardiopatia, asma, osteoporose, fibromialgia, arritmia, insuficiência cardíaca congestiva, depressão, intolerância à lactose, doença de Chagas, neoplasia de mama, hepatite B e doença de Crohn.

O uso de anti-inflamatório não esteroideal (AINE) foi referido por três pacientes (7,3%), a presença de sintomas dispépticos por 22 pacientes (53,7%) e cinco pacientes (12%) relataram história de câncer gástrico em familiar de primeiro grau.

Tabela 1- Características demográficas dos 41 pacientes do estudo

Sexo: Masculino/ Feminino	13/ 28
Idade (anos): Média (DP)	67,3 (9,6)
IMC(kg/m ²): Média (DP)	26,8 (5,1)
Etilismo: n (%)	6 (15)
Tabagismo: n (%)	8 (20)
Escolaridade: n (%)	
Ensino Fundamental	19 (46,3)
Ensino Médio	19 (46,3)
Ensino Superior	3 (7,4)
Comorbidades: n (%)	
Nenhuma	1 (2,4)
HAS	29 (70,7)
Diabetes Mellitus	13 (31,7)
Anti-inflamatório: n (%)	3 (7,3)
Dispepsia: n (%)	22 (53,7)
Histórico familiar de câncer gástrico: n (%)	5 (12,2)

4.2 Achados histológicos

4.2.1 Distribuição dos pacientes conforme classificação OLGA e OLGIM

A tabela 2 exibe a distribuição observada de todos os pacientes segundo os estadiamentos histológicos das gastrites OLGA e OLGIM. Pelo sistema OLGA foram estadiados dois pacientes como OLGA 0, seis como OLGA I, 17 como OLGA II, nove como OLGA III e sete como OLGA IV. Pelo sistema OLGIM foram estadiados 14 pacientes como OLGIM 0, cinco OLGIM I, 10 OLGIM II, 10 OLGIM III e dois OLGIM IV.

Tabela 2 - Distribuição dos pacientes segundo os estadiamentos histológicos OLGA e OLGIM (n=41)

	OLGA 0	OLGA I	OLGA II	OLGA III	OLGA IV
Nº de pacientes	1	7	17	9	7
	OLGIM 0	OLGIM I	OLGIM II	OLGIM III	OLGIM IV
	14	5	10	10	2

As figuras 10 e 11 ilustram os achados histológicos observados nos diferentes estádios das classificações OLGA e OLGIM, respectivamente.

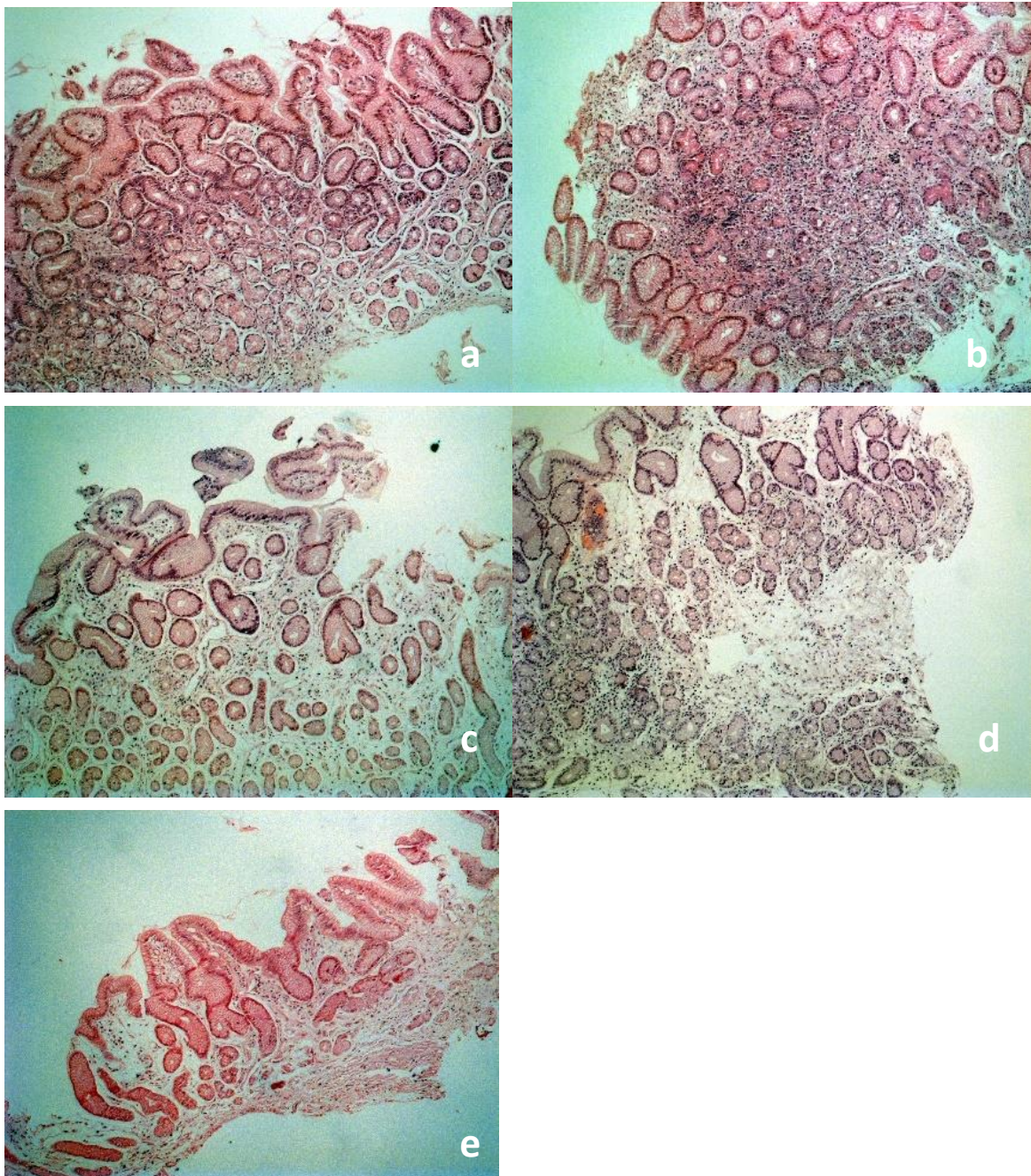


Figura 10: Fotomicrografias (10x, Hematoxicilina-eosina) de diferentes estágios do sistema OLGA: a) Mucosa gástrica do corpo apresentando fovéolas e glândulas íntegras. Ausência de infiltrado inflamatório (OLGA 0); b) Mucosa gástrica do corpo apresentando atrofia glandular discreta. Presença de infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear (OLGA I); c) Mucosa gástrica antral apresentando atrofia glandular discreta/moderada, presença de discreto infiltrado inflamatório mononuclear (OLGA II); d) Mucosa gástrica antral apresentando atrofia glandular moderada/intensa, presença de discreto

infiltrado inflamatório mononuclear (OLGA III); e) Mucosa gástrica antral apresentando atrofia glandular intensa (OLGA IV).

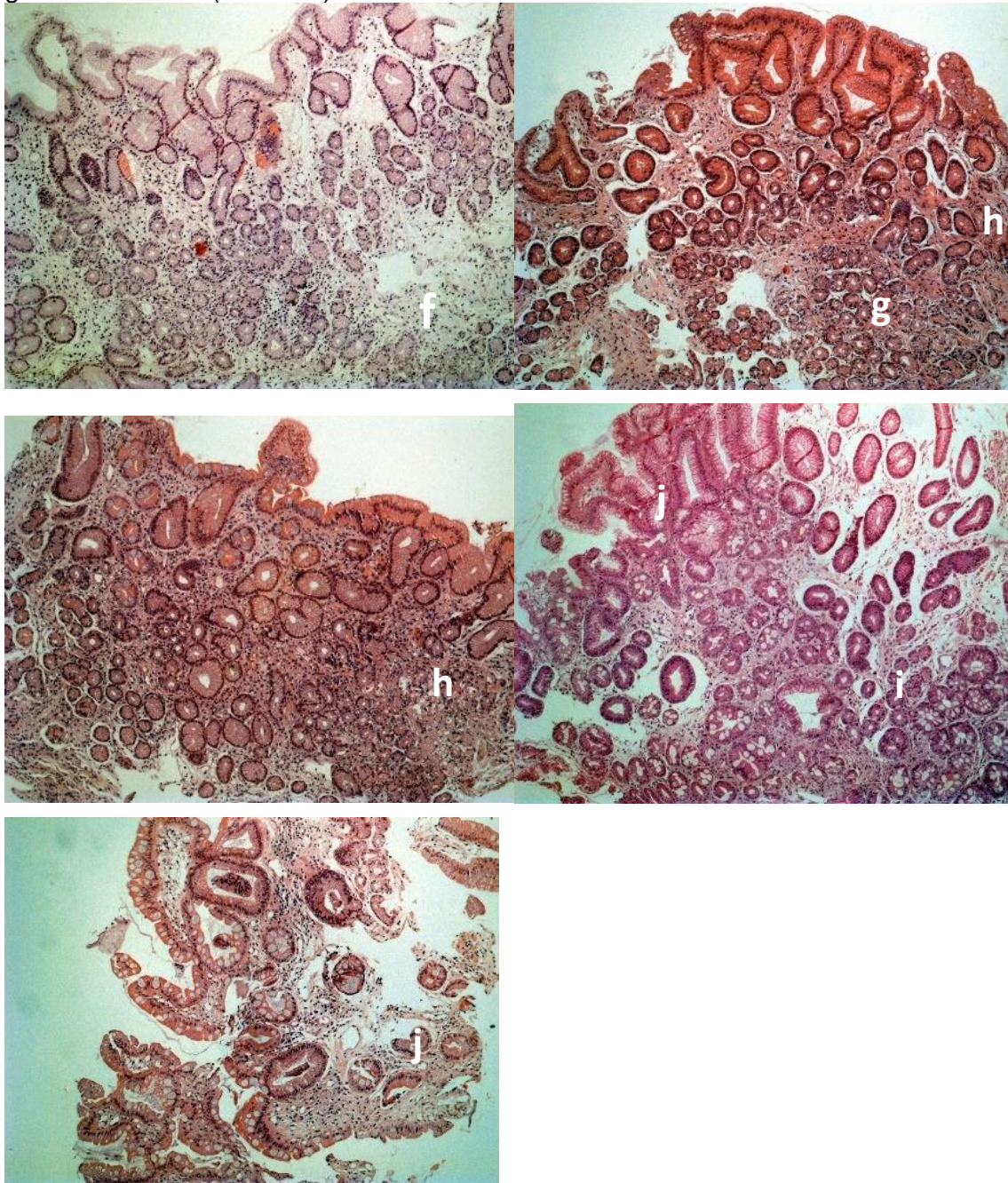


Figura 11 - Fotomicrografias (10x, Hematoxilina-eosina) de diferentes estádios do sistema OLGA: f) Mucosa gástrica do corpo apresentando atrofia moderada e ausência de metaplasia intestinal. Presença de infiltrado inflamatório mononuclear discreto na lâmina própria (OLGIM 0); g) Mucosa gástrica do corpo apresentando atrofia glandular moderada e focos de metaplasia intestinal. Presença de infiltrado inflamatório mononuclear discreto na lâmina própria (OLGIM I); h) Mucosa gástrica antral apresentando áreas ocupadas por glândulas com metaplasia intestinal. Presença de infiltrado inflamatório mononuclear discreto na lâmina própria (OLGIM II); i) Mucosa gástrica antral apresentando extensas áreas de metaplasia intestinal. Presença de infiltrado inflamatório mononuclear discreto na lâmina própria (OLGIM III); j) Mucosa gástrica quase totalmente ocupada por metaplasia intestinal. Presença de infiltrado inflamatório mononuclear discreto na lâmina própria (OLGIM IV).

A tabela 3 exibe a distribuição dos pacientes segundo os estadiamentos histológicos das gastrites OLGA e OLGIM agora classificados como de baixo risco (OLGA e OLGIM 0, I e II) e de alto risco (OLGA e OLGIM III e IV) para o desenvolvimento de câncer gástrico, conforme sugerido por Rugge M, *et al.* (59) e Capelle LG, *et al.* (22).

Tabela 3 - Distribuição dos pacientes classificados como de baixo e alto risco para o desenvolvimento de câncer gástrico, conforme os Sistemas OLGA e OLGIM para estadiamento das gastrites

	OLGA 0	OLGA I	OLGA II	OLGA III	OLGA IV
Nº de pacientes	1	7	17	9	7
	OLGA BAIXO RISCO			OLGA ALTO RISCO	
	25			16	
Nº de pacientes	OLGIM 0	OLGIM I	OLGIM II	OLGIM III	OLGIM IV
	14	5	10	10	2
	OLGIM BAIXO RISCO			OLGIM ALTO RISCO	
	29			12	

Considerando o sistema OLGA (descrito em 2007, anteriormente ao OLGIM) (21) como referência e o sistema OLGIM (22) como alternativo foram calculados a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e taxa de concordância do sistema OLGIM quando comparado ao OLGA (tabela 4).

Tabela 4 - Associação entre achados histológicos pelos sistemas OLGA e OLGIM nos 41 pacientes do estudo

OLGIM	OLGA			Total
		Alto Risco	Baixo risco	
	Alto Risco	11	1	12
	Baixo risco	5	24	29
	Total	16	25	41

IC 95% (Wilson Method)

Sensibilidade = 0,688 (0,444 a 0,858)

Especificidade = 0,960 (0,805 a 0,993)

Valor preditivo positivo = 0,917 (0,646 a 0,985)

Valor preditivo negativo = 0,828 (0,665 a 0,924)

% Concordância = 0,854 (0,716 a 0,931)

Realizou-se também a análise pelo teste do χ^2 (Quiquadrado) que mostrou forte associação entre os resultados dos testes OLGA e OLGIM (p-valor < 0.000) uma vez subdivididos em grupo de baixo e alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico.

A tabela 5 exhibe a taxa de concordância entre os dois sistemas histológicos no tocante ao estadiamento dos pacientes como baixo e alto risco. Pode-se observar que, entre os 41 pacientes do estudo, 24 foram classificados como baixo risco por ambos os sistemas, 11 foram classificados como de alto risco por ambos os sistemas e seis pacientes apresentaram classificações discordantes, conferindo, assim, uma taxa de concordância de 85,4%.

Tabela 5 - Concordância entre os sistemas OLGA e OLGIM no estadiamento como baixo e alto risco nos 41 pacientes do estudo

	OLGA	OLGIM
PACIENTES DE BAIXO RISCO EM AMBAS CATEGORIAS (OLGA 0, I OU II E OLGIM 0, I OU II)	2	0
	1	1
	1	2
	2	0
	1	2
	2	0
	2	2
	1	0
	2	2
	2	0
	2	1
	2	1
	2	0
	1	0
	2	2
	0	1
	2	2
	2	0
	1	0
	2	0
2	0	
2	0	
2	0	
PACIENTES DISCORDANTES PELAS CLASSIFICAÇÕES OLGA E OLGIM	4	2
	1	3
	3	1
	3	2
	4	2
	4	2
PACIENTES DE ALTO RISCO EM AMBAS CATEGORIAS (OLGA III OU IV E OLGIM III OU IV)	3	3
	3	3
	3	3
	4	4
	4	3
	3	3
	3	3
	3	3
	3	3
	4	4
4	3	

A análise da tabela 6 exhibe a redistribuição dos pacientes quanto ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico, considerando paciente de alto risco aquele assim classificado em, pelo menos, um dos sistemas histológicos de estadiamento. Dessa forma, a distribuição final de nossa amostra considera 24 pacientes de baixo risco e 17 como de alto risco para o desenvolvimento de câncer gástrico.

Tabela 6 - Distribuição dos pacientes em baixo e alto risco para o desenvolvimento de câncer gástrico conforme classificação de OLGA e OLGIM analisadas em conjunto

	OLGA e OLGIM baixo risco	OLGA e/ou OLGIM alto risco
Nº de pacientes	24	17

Com base nessa nova distribuição, a tabela 7 mostra que os dois grupos não apresentam diferenças estatisticamente significativas no tocante às variáveis demográficas, à exceção da variável sexo, sendo o sexo feminino predominante no grupo de alto risco ($p= 0,02$).

Tabela 7 - Comparação das características demográficas nos 41 pacientes classificados pelos sistemas OLGA e OLGIM em conjunto, como baixo e alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico

Variáveis	OLGA e OLGIM	OLGA e/ou OLGIM	p-valor
	Baixo Risco (n=24)	Alto Risco (n=17)	
Idade (anos)			
Min	47,0	54,0	0,36*
Média	65,7	69,6	
DP	10,1	8,6	
Mediana	66,0	67,0	
Max	88,0	89,0	
IMC (kg/m ²)			
Min	18,0	17,1	0,75*
Média	26,7	26,8	
DP	4,4	6,1	
Mediana	27,2	26,4	
Max	36,2	42,5	
Sexo (Masculino/ Feminino)	11/13	2/15	0,02**
Escolaridade (F /MS)	12/12	7/10	0,58**
Tabagismo (Não/Sim)	19/5	14/3	0,80**
Etilismo (Não/Sim)	21/3	14/3	0,65**
HF cancer gástrico (Não/Sim)	22/2	14/3	0,37**
Uso AINE (Não/Sim)	22/2	16/1	0,80**
Trat. prévio de HP (Não/Sim)	2/22	4/13	0,17**
Histologia HP (Não/Sim)	18/6	16/1	0,11**
Dispepsia (Não/Sim)	12/12	7/10	0,58**

F: ensino fundamental MS: ensino médio ou ensino superior HF: história familiar de câncer gástrico em familiar de primeiro grau

* Teste de Mann Whitney; ** Teste do Qui-Quadrado

4.2.2 *Helicobacter pylori*

A figura 12 exhibe os achados referentes à infecção por *H. pylori* no estudo. Dos 41 pacientes incluídos, 38 (92,6%) afirmaram tratamento prévio para *H. pylori* e três negaram tal condição. *H. pylori* foi identificado à histologia em 6/ 38 (16%) dos pacientes submetidos a tratamento prévio. Entre os três pacientes que negaram tratamento prévio, a bactéria foi identificada à histologia em um deles e estava ausente nos outros dois.

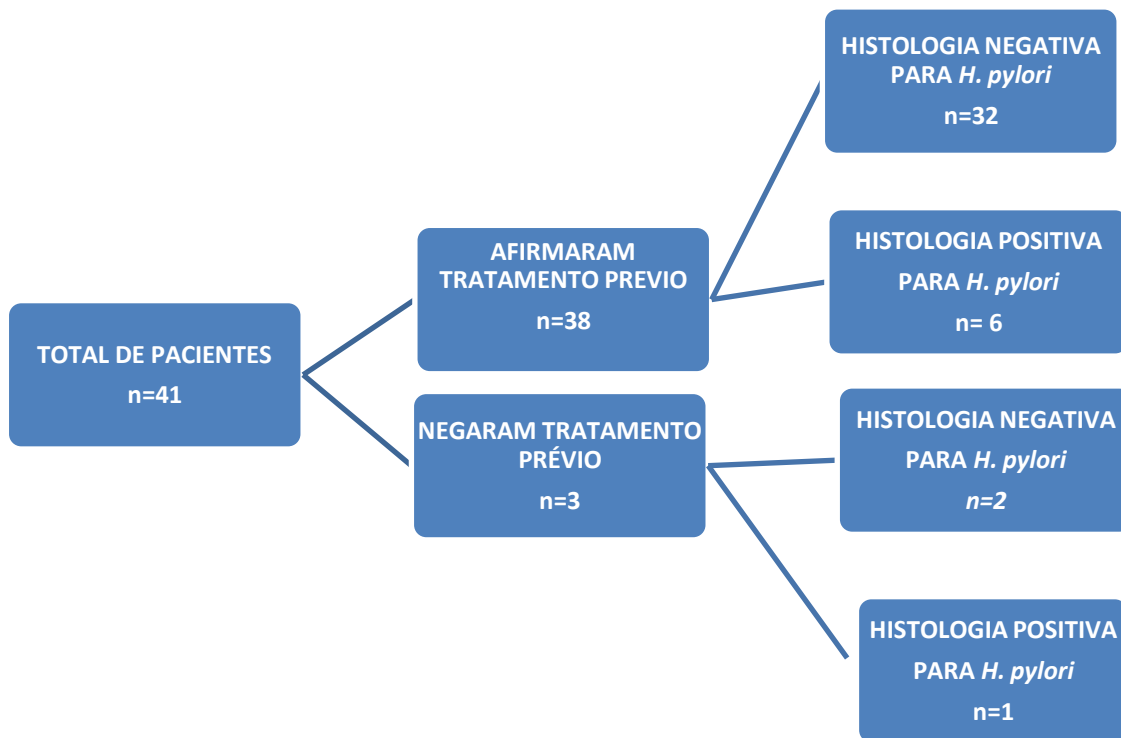


Figura 12 - Achados referentes à identificação histológica da infecção por *H. pylori* nos 41 pacientes do estudo

4.3 Exames sorológicos: biomarcadores

A tabela 08 registra os valores mínimo, máximo, média, mediana e desvio padrão de PG I, razão PGI/ PGII e G17, obtidos nos 41 pacientes do estudo.

Tabela 08 - Níveis dos biomarcadores PGI, PGII, Relação PGI/ PGII e G17 nos 41 pacientes do estudo

Biomarcadores	PG I (µg/l)	PG II (µg/l)	PG I / PG II	G-17 (pmol/l)
Mínimo	1,0	1,0	0,3	0,0
Média	61,7	3,4	17,8	13,2
Desvio-Padrão	65,8	2,6	11,4	18,6
Mediana	34,9	2,5	18,2	4,9
Máximo	302,4	10,5	45,2	67,9

4.3.1 Pepsinogênio I

A tabela 9 exibe os valores de PGI obtidos nos pacientes classificados como de baixo e alto risco para o desenvolvimento de câncer gástrico no sistema OLGA, no sistema OLGIM e no resultado do conjunto OLGA e OLGIM considerando pacientes de alto risco aqueles pacientes assim incluídos em, pelo menos, um dos sistemas.

A figura 13 ilustra os níveis sorológicos médios de PGI entre os pacientes classificados como de baixo e alto risco pelo conjunto dos dois sistemas, onde não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Tabela 9 - Análise comparativa dos níveis de PGI observados nos pacientes classificados quanto ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico pelos sistemas OLGA, OLGIM e pelo conjunto OLGA e OLGIM

Variável	OLGA		p-valor
	Baixo Risco (n=25)	Alto Risco (n=16)	
PG I (µg/l)			
Min	1,0	4,0	0,640*
Média	64,2	57,8	
DP	67,6	64,9	
Mediana	46,9	31,1	
Max	302,4	246,8	
Variável	OLGIM		p-valor
	Baixo Risco (n=29)	Alto Risco (n=12)	
PG I (µg/l)			
Min	1,0	18,2	0,808*
Média	64,2	50,1	
DP	73,0	44,3	
Mediana	46,9	34,7	
Max	302,4	175,9	
Variável	OLGA e OLGIM		p-valor
	Baixo Risco (n=24)	Alto Risco (n=17)	
PG I (µg/l)			
Min	1,0	4,0	0,624*
Média	65,4	56,4	
DP	68,8	63,1	
Mediana	53,2	34,5	
Max	302,4	246,8	

* Teste de Mann Whitney; ** Teste do Qui-Quadrado

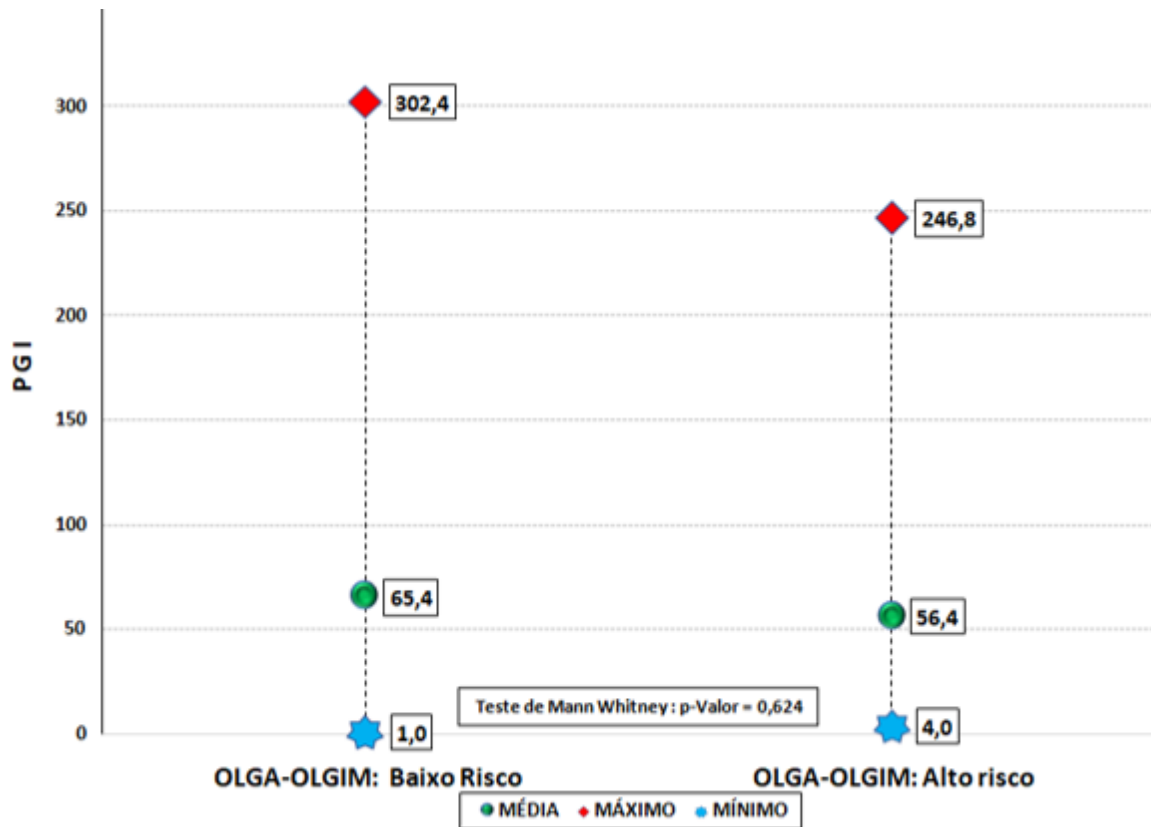


Figura 13 - Níveis sorológicos médios de PGI entre os pacientes classificados como de baixo e alto risco, conforme classificação pelo sistema OLGA e OLGIM em conjunto

A tabela 10 exibe as medidas de acurácia do biomarcador PGI para determinar se o paciente seria de baixo ou alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico. O PGI apresentou sensibilidade de 0,50, 0,42 e 0,47 para os sistemas OLGA, OLGIM e OLGA e OLGIM em conjunto, respectivamente. A especificidade observada foi de 0,68, 0,62 e 0,67 para os sistemas OLGA, OLGIM e OLGA e OLGIM em conjunto, respectivamente.

Tabela 10 - Medidas de acurácia do biomarcador PGI considerando os sistemas histológicos OLGA, OLGIM e o conjunto OLGA e OLGIM

	Medidas de Acurácia	Sistemas Histológicos		
		OLGA	OLGIM	OLGA e OLGIM
PGI	Sensibilidade (IC 95%)	0,50 (0,28 - 0,72)	0,42 (0,19 - 0,68)	0,47(0,26 - 0,69)
	Especificidade (IC 95%)	0,68 (0,48 - 0,83)	0,62 (0,44 - 0,77)	0,67(0,47 - 0,82)
	VPP (IC 95%)	0,50 (0,28 - 0,72)	0,31 (0,14 - 0,56)	0,50(0,28 - 0,72)
	VPN (IC 95%)	0,68 (0,48 - 0,83)	0,72 (0,52 - 0,86)	0,64(0,44 - 0,80)
	Acurácia (IC 95%)	0,61 (0,46 - 0,74)	0,56 (0,41 - 0,70)	0,58(0,43 - 0,72)
	Kappa (IC 95%)	0,18 (0,13 – 0,49)	0,03 (-0,3 – 0,37)	0,14 (-0,17 – 0,45)

VPP: valor preditivo positivo VPN: valor preditivo negativo

4.3.2 Relação pepsinogênio I/pepsinogênio II

A tabela 11 exhibe os valores da relação PGI/PGII obtidos nos pacientes classificados como de baixo e alto risco para o desenvolvimento de câncer gástrico no sistema OLGA, no sistema OLGIM e no resultado do conjunto OLGA e OLGIM considerando paciente de alto risco aquele assim incluído em, pelo menos, um dos sistemas.

A figura 14 exhibe os níveis médios da relação PGI/PGII entre os pacientes classificados como de baixo e alto risco pelo conjunto dos dois sistemas. Neles não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em nenhuma das análises comparativas realizadas.

Tabela 11 - Análise comparativa dos níveis da relação PGI/ PGII observados nos pacientes classificados quanto ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico pelos sistema OLGA, OLGIM e pelo conjunto OLGA e OLGIM

Variável	OLGA Baixo Risco (n=25)	OLGA Alto Risco (n=16)	p-valor*
PGI/PGII			
Min	0,3	1,4	0,659* 0,352**
Média	17,9	17,8	
DP	13,6	7,2	
Mediana	17,6	18,9	
Max	45,2	31,7	
Variável	OLGIM Baixo Risco (n=29)	OLGIM Alto Risco (n=12)	p-valor**
PGI/PGII			
Min	0,3	8,5	0,398* 0,125**
Média	17,4	18,8	
DP	13,4	4,1	
Mediana	17,6	19,3	
Max	45,2	25,7	
Variável	OLGA e OLGIM Baixo Risco (n=24)	OLGA e OLGIM Alto Risco (n=17)	p-valor**
PGI/PGII			
Min	0,3	1,4	0,701* 0,299**
Média	17,9	17,8	
DP	13,9	6,9	
Mediana	16,1	18,7	
Max	45,2	31,7	

* Teste de Mann Whitney; ** Teste do Qui-Quadrado

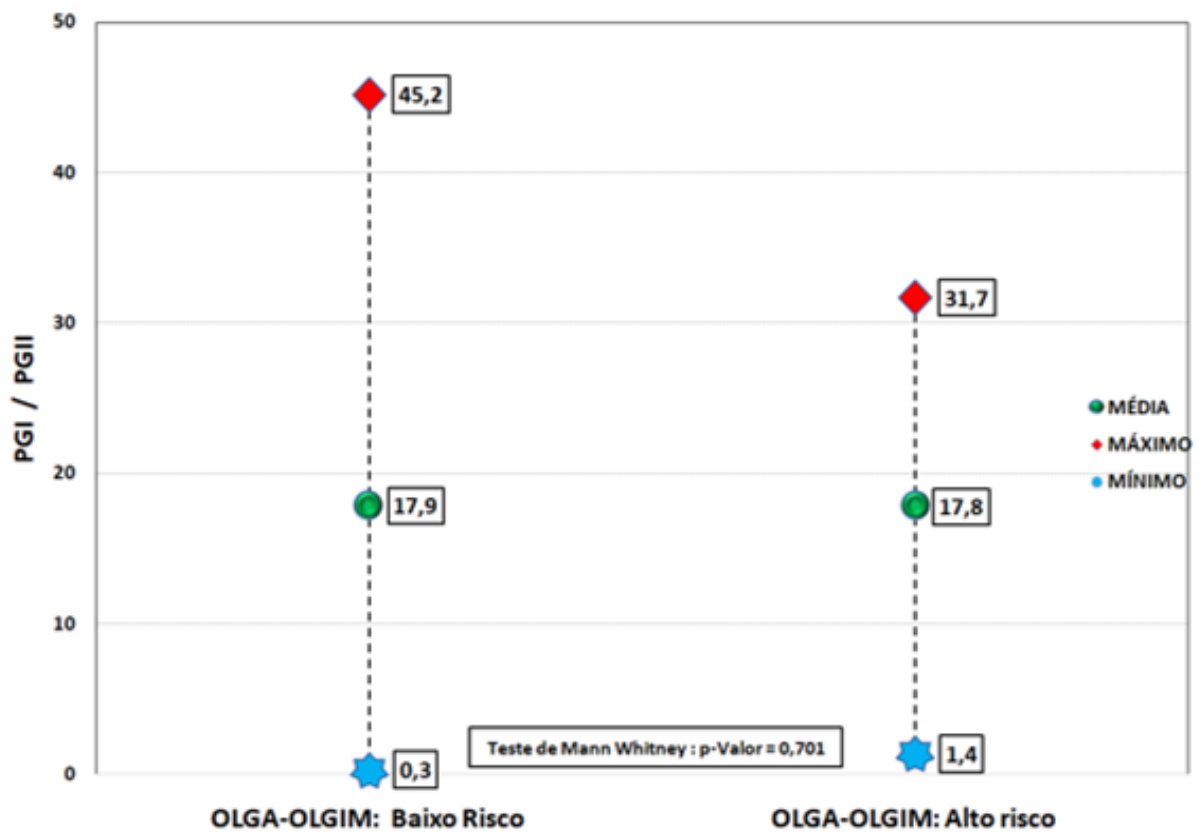


Figura 14 - Níveis médios da relação PGI/PGII entre os pacientes classificados como de baixo e alto risco, conforme classificação pelo sistema OLGA e OLGIM em conjunto

A tabela 12 exibe as medidas de acurácia da relação PGI/PGII para determinar se o paciente seria de baixo ou alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico, considerando a razão de 3 como ponto de corte. A relação PGI/PGII apresentou acurácia de 0,49, 0,58 e 0,51 para os sistemas OLGA, OLGIM e OLGA e OLGIM em conjunto, respectivamente. A especificidade observada foi de 0,84, 0,83 e 0,83 para os sistemas OLGA, OLGIM e OLGA e OLGIM em conjunto, respectivamente, e a sensibilidade encontrada para os três análises foi próxima de zero.

Tabela 12 - Medidas de acurácia da relação PGI/PGII considerando os sistemas histológicos OLGA, OLGIM e o conjunto OLGA e OLGIM

	Medidas de Acurácia	Testes		
		OLGA	OLGIM	OLGA-OLGIM
PGI/PGII	Sensibilidade (IC 95%)	0,06 (0,01 - 0,28)	0,00 (0,00 - 0,24)	0,06 (0,01 - 0,27)
	Especificidade (IC 95%)	0,84 (0,65 - 0,94)	0,83 (0,65 - 0,92)	0,83 (0,64 - 0,93)
	VPP(IC 95%)	0,20 (0,04 - 0,62)	0,00 (0,00 - 0,43)	0,20 (0,04 - 0,62)
	VPN (IC 95%)	0,58 (0,42 - 0,73)	0,68 (0,50 - 0,80)	0,56 (0,40 - 0,70)
	Acurácia (IC 95%)	0,49 (0,34 - 0,63)	0,58 (0,43 - 0,72)	0,51 (0,36 - 0,66)
	Kappa (IC 95%)	-0,11 (-0,48 - 0,25)	-0,21 (-0,65 - 0,23)	-0,12 (-0,05 - 0,23)

VPP: valor preditivo positivo VPN: valor preditivo negativo

4.3.3 Gastrina-17

A tabela 13 exhibe os valores do biomarcador G-17 obtidos nos pacientes classificados como de baixo e alto risco para o desenvolvimento de câncer gástrico no sistema OLGA, no sistema OLGIM e no resultado do conjunto OLGA e OLGIM considerando pacientes de alto risco aqueles pacientes assim incluídos em, pelo menos, um dos sistemas.

A figura 15 exhibe os níveis sorológicos médios de G17 entre os pacientes classificados como de baixo e alto risco pelo conjunto dos dois sistemas, não sendo observadas diferenças estatisticamente significantes entre eles.

Tabela 13 - Análise comparativa dos níveis de G17 observados nos pacientes classificados quanto ao risco de desenvolvimento de câncer gástrico pelos sistema OLGA, OLGIM e pelo conjunto OLGA e OLGIM

Variável	OLGA		p-valor
	Baixo Risco (n=25)	Alto Risco (n=16)	
G17 (pmol/l)			
Min	0,0	0,0	0,317* 0,946**
Média	12,4	29,5	
DP	11,8	28,9	
Mediana	8,9	24,3	
Max	32,9	67,9	
Variável	OLGIM		p-valor
	Baixo Risco (n=29)	Alto Risco (n=12)	
G17 (pmol/l)			
Min	0,0	0,0	0,086* 0,024** (0,115)**
Média	14,7 (19,1)	9,4 (18,4)	
DP	18,4 (20,0)	19,3(29,1)	
Mediana	7,1(10,6)	1,8 (0,8)	
Max	67,8	67,0	
Variável	OLGA OLGIM		p-valor
	Baixo Risco(n=24)	Alto Risco(n=17)	
G17 (pmol/l)			
Min	0,0	0,0	0,317* 0,946**
Média	9,3	18,6	
DP	10,6	25,5	
Mediana	4,9	5,3	
Max	32,9	67,9	

* Teste de Mann Whitney; ** Teste do Qui-Quadrado

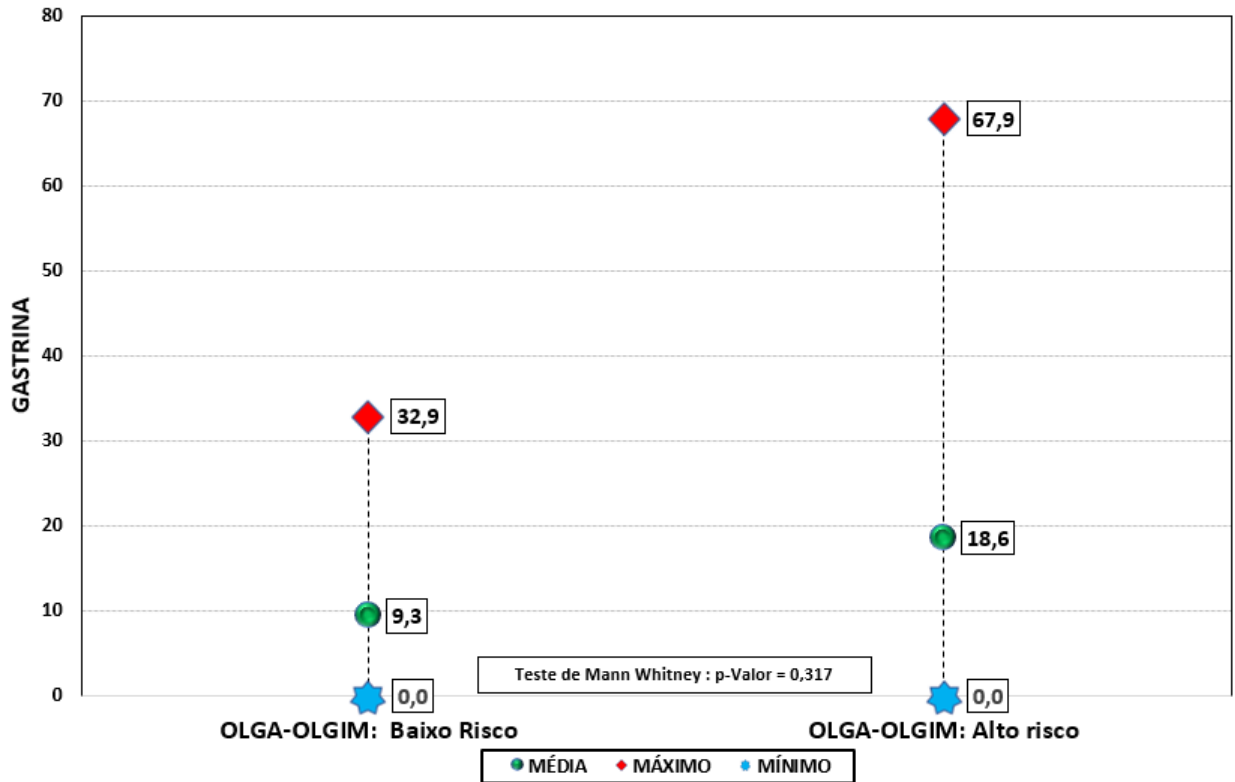


Figura 15 - Níveis sorológicos médios de G17 entre os pacientes classificados como de baixo e alto risco, conforme classificação pelo sistema OLGA e OLGIM em conjunto

4.3.4 *Helicobacter pylori*

O painel de biomarcadores contempla ainda a determinação qualitativa de anticorpos IgG anti-*H. pylori*. A figura 16 exhibe os achados referentes à infecção por *H. pylori* obtidos no estudo no tocante à informação de tratamento prévio da infecção, à pesquisa da bactéria durante o exame histológico e aos achados sorológicos da presença de anticorpos anti-*H. pylori*.

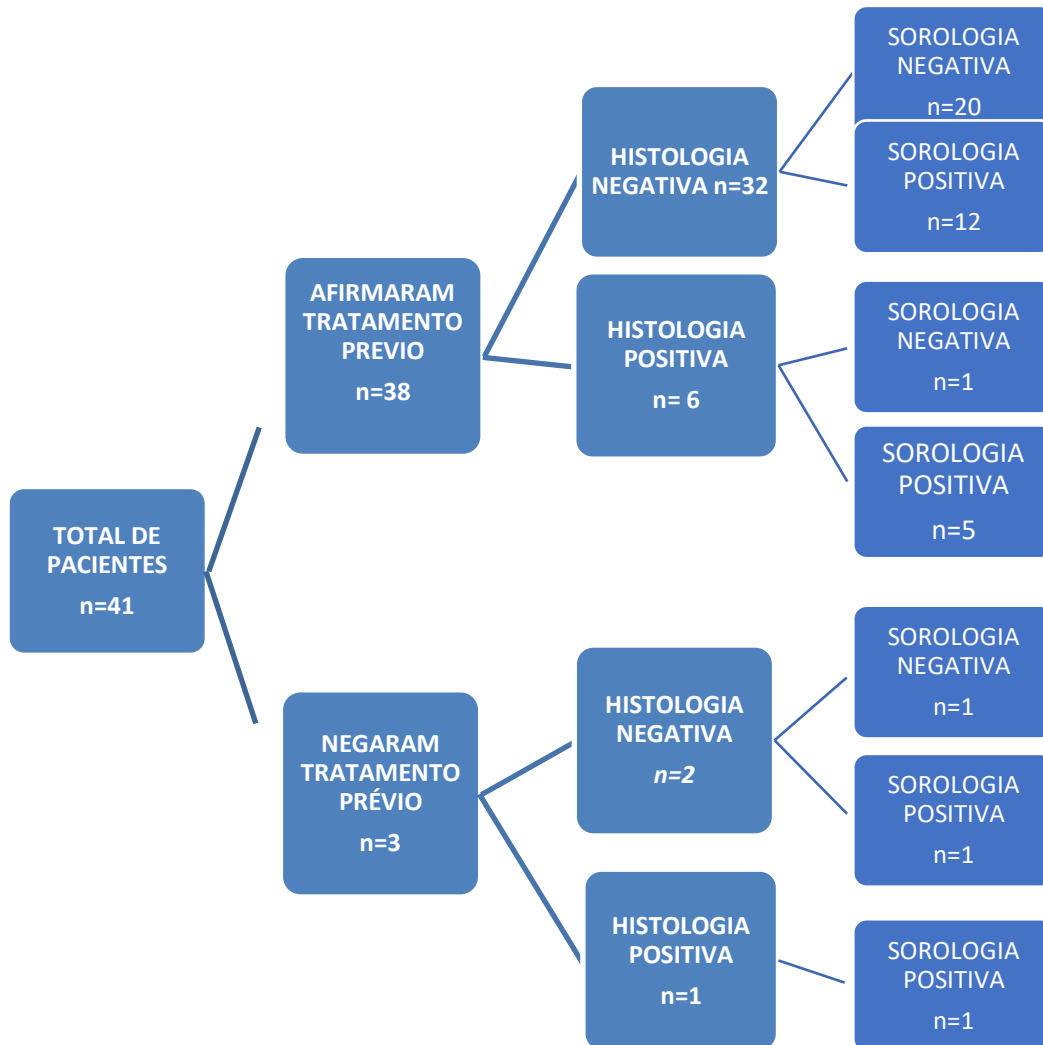


Figura 16 - Achados referentes à infecção por *H. pylori* obtidos no estudo (n=41) no tocante à informação de tratamento prévio da infecção, à pesquisa da bactéria durante o exame histológico e aos achados sorológicos da presença de anticorpos anti-*H. pylori*

4.3.5 Análises adicionais dos biomarcadores estudados

Com o intuito de encontrar um melhor desempenho para os exames sorológicos realizados, foram também avaliados, conforme ilustrado no APÊNDICE C, outros pontos de corte para PGI e razão PGI/ PGII diferentes daqueles recomendados pelo fabricante do kit Gastropanel®.

Ao avaliar valores de PGI $\leq 50 \mu\text{g/l}$ e $\leq 70 \mu\text{g/l}$ como preditores de pacientes de alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico, observou-se acurácia de 56% e 51%, respectivamente. O desenho da curva ROC para os valores de pepsinogênio

I estudados encontrou a área sob a curva de 0,547 com IC 95% de 0,365 – 0,728. A análise do valor da relação PGI/ PGII ≤ 2 como preditor de pacientes de alto risco para desenvolvimento de câncer apresentou acurácia de 56%.

Uma avaliação adicional sobre uma possível associação entre idade avançada (≥ 65 anos) e níveis mais elevados de PGI, dentre os pacientes classificados como de alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico, em pelo menos um dos sistemas histológicos OLGA e OLGIM não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos comparados.

No ANEXO B acham-se registrados os resultados obtidos, por meio da leitora de ELISA, para os quatro biomarcadores: pepsinogênio I, pepsinogênio II, gastrina-17 e anti- *Helicobacter pylori* de todos os pacientes incluídos no estudo.

5 DISCUSSÃO

Os achados desta pesquisa, obtidos em uma população de pacientes em seguimento de GC e lesões pré-neoplásicas, mostraram que 41,4% deles foram histologicamente classificados como de alto risco para o desenvolvimento de câncer gástrico. Embora revisão sistemática recente sobre a prevalência de lesões pré-neoplásicas gástricas avançadas, em populações de países de incidência baixa ou moderada de câncer gástrico na população, como o Brasil, estime em 7,3% (IC 95%: 5,6%-9,05) para a gastrite atrófica e 7,7% (IC 95%: 3,2-12,1) para a MI (60), estes achados podem ser justificados por viés de origem, já que os pacientes foram recrutados em serviço terciário, especializado em atendimento a pacientes portadores de afecções crônicas esôfago-gástricas-duodenais com consequente concentração desse grupo de pacientes. Além disso, a elevada idade média dos pacientes, 67,3 (DP:9,6) anos, constitui outro fator contributivo, considerando-se que a prevalência de lesões pré-neoplásicas é três vezes maior em indivíduos acima de 40 anos quando comparada com aqueles de faixa etária inferior a 40 anos (60).

A análise do desempenho dos sistemas OLGA e/ou OLGIM como protocolo histopatológico capaz de aumentar o rendimento de detecção de lesões pré-neoplásicas tem mostrado resultados promissores, com poucos estudos discordantes (61, 62). Em 2018, Yue H, *et al.* (63), realizaram revisão sistemática e metanálise avaliando a associação entre sistemas OLGA e OLGIM e o risco de câncer gástrico, bem como a força dessa associação. Foram analisados 2.700 pacientes incluídos em seis estudos caso-controle (sistema OLGA usado em todos e sistema OLGIM em três) e duas coortes (uma incluindo sistema OLGA e outra sistema OLGIM). Em relação ao sistema OLGA, a análise dos estudos de coorte revelaram que indivíduos estadiados como de alto risco apresentaram risco 27,7 vezes maior de desenvolver câncer gástrico em comparação com suas contrapartes. A análise da única coorte analisando o sistema OLGIM demonstrou que pacientes classificados como OLGIM de alto risco apresentaram RR 16,67 (IC 95%: 0,80-327,53) para o desenvolvimento de câncer gástrico ou displasia gástrica. Em relação aos estudos caso-controle, ao analisar o sistema OLGA foi observado que, apesar de mostrar heterogeneidade significativa, havia uma relação positiva entre pacientes classificados como OLGA de alto risco e câncer gástrico (OR 2,64; IC 95%:1,84-3,79; $p < 0,00001$). A análise dos estudos caso-controle pelo sistema OLGIM também mostrou risco de câncer gástrico

significativamente maior nos indivíduos classificados como OLGIM de alto risco (OR 3,99; IC 95%: 3,05-5,21; $p < 0.00001$) e sem heterogeneidade significativa. Os autores concluem que o acompanhamento próximo e frequente de pacientes classificados como OLGA ou OLGIM de alto risco é necessário para facilitar o diagnóstico precoce do câncer gástrico. Duas coortes recentes têm, também, analisado o papel dos sistemas OLGA e OLGIM no paralelismo entre a intensidade das lesões pré-neoplásicas e o risco de desenvolvimento de câncer gástrico. Rugge M, *et al.* (64), em 2018, na Itália, acompanharam 7.436 pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta devido a queixas dispépticas. Foi feita avaliação histológica segundo o sistema OLGA (OLGA 0: 80%, OLGA I: 12,6%, OLGA II: 4,3%, OLGA III: 2,0% e OLGA IV: 0,3%) e os pacientes foram seguidos por um período mediano de 6,6 anos. 28/7.436 pacientes incluídos no estudo desenvolveram lesões neoplásicas: 17 pacientes com displasia de baixo grau, quatro com displasia alto grau e sete com câncer gástrico. De acordo com o estadiamento OLGA quando da inclusão no estudo, 1/28 casos de neoplasia gástrica estava classificado OLGA 0, 2/28 pacientes como OLGA I, 3/28 pacientes como OLGA II, 17/28 pacientes como OLGA III e 5/28 como OLGA IV. Análise multivariada do estudo incluindo sexo, idade, presença de *H. pylori* e sistema OLGA determinados quando da admissão no estudo revelou, dentre estas variáveis, apenas o sistema OLGA como preditor de progressão neoplásica: OLGA III: HR: 712,4 (IC 95%: 92,543-5484,5) e OLGA IV: HR: 1450,7 (IC 95%: 166,7-12626,0). Em 2019, Den Hollander WJ, *et al.* (65), analisaram, prospectivamente, 279 pacientes holandeses e noruegueses incluídos no estudo por apresentarem, à endoscopia digestiva alta, evidências histológicas de gastrite atrófica, MI e/ou displasia da mucosa gástrica e estadiados segundo o sistema OLGIM. Após um período de seguimento médio de 57 meses, 4/279 (1,4%) pacientes desenvolveram adenoma/displasia de alto grau ou câncer gástrico, sendo um paciente excluído por apresentar neoplasia já no primeiro exame de seguimento. A progressão para neoplasia ocorreu em um paciente do grupo de baixo risco segundo o sistema OLGIM e em dois pacientes do grupo de alto risco ($p=0,11$). Os autores concluem que, mesmo em regiões de baixa incidência de câncer gástrico, programas de seguimento são capazes de detectar câncer gástrico em estágios potencialmente curáveis, com risco de progressão neoplásica de 0,3% ao ano. Salientam, ainda, que o uso de marcadores sorológicos (também avaliados no estudo) pode melhorar a estratificação de risco nos programas de seguimento endoscópico.

Estudos comparativos entre os sistemas OLGA e OLGIM no estadiamento das lesões pré-neoplásicas gástricas e sua progressão para o câncer gástrico têm sido avaliados. Ambos foram desenvolvidos a partir do Sistema Sydney para classificação e graduação das gastrites (3) que é dependente dos achados histopatológicos provenientes de biópsias endoscópicas. Uma das limitações atribuídas ao sistema OLGA está relacionada ao fato de que seu principal parâmetro é a intensidade e extensão da gastrite atrófica, com estudos de patologistas norte-americanos (66) e europeus (67) mostrando que a concordância interobservador é baixa, mesmo com a utilização de escala visual analógica. Por outro lado, o sistema OLGIM, ao propor o emprego da MI, o passo seguinte da cascata de Pelayo Correa para o desenvolvimento do câncer gástrico (9), oferece um marcador mais facilmente identificável na mucosa gástrica e, conseqüentemente, com maior concordância interobservador (3,68). Isajevs S, *et al.* (69), em 2014, compararam a concordância interobservador entre patologistas gerais e patologistas especializados em doenças gastrointestinais no estadiamento das gastrites pelos sistemas OLGA e OLGIM em 835 pacientes. O sistema OLGIM proporcionou a maior concordância interobservador, porém foi observado que uma proporção substancial de indivíduos de alto risco não seriam detectados se apenas o sistema OLGIM fosse adotado. Em 2018, Mera RM, *et al.* (70), em estudo de seguimento por até 16 anos de 795 pacientes portadores de lesões pré-neoplásicas gástricas demonstrou que a probabilidade de progressão para o câncer gástrico entre pacientes classificados como OLGIM de alto e baixo risco era duas vezes maior que aquela observada em pacientes classificados como de alto e baixo risco pelo sistema OLGA.

No presente estudo, os dois sistemas histológicos de estadiamento, OLGA e OLGIM, mostraram-se concordantes em 85,4% e discordantes em 14,6% (n=5). O emprego simultâneo de ambos os sistemas de classificação histológica permitiu a identificação de 17 pacientes como de alto risco, sendo 12 através da identificação por ambos os sistemas, com quatro pacientes adicionais classificados como de alto risco apenas pelo sistema OLGA e um paciente adicional classificado como de alto risco apenas pelo sistema OLGIM. Tais achados coincidem com aqueles observados em metanálise recente (63) e estudo europeu (65) sugerindo que, embora o sistema OLGIM proporcione uma identificação mais fácil da MI e uma melhor reprodutibilidade interobservador, ele deixa de identificar um número apreciável de pacientes de alto risco. Assim sendo, é sugerido por esses estudos que, para uma predição acurada do

risco de câncer gástrico, ambos os sistemas devam ser empregados na prática patológica diária.

No presente estudo, a análise das variáveis demográficas dos pacientes classificados nos sistemas OLGA e OLGIM em conjunto como de alto e baixo risco mostrou significância estatística apenas para a variável sexo, sendo o sexo feminino predominante na população de alto risco ($p=0,02$). Achados de estudos em população de origem japonesa mostraram que a prevalência de gastrite atrófica crônica e infecção por *H. pylori* era semelhante em ambos os sexos (71). Tais resultados são diferentes daqueles observados em coorte chilena envolvendo 485 pacientes que descreveu achados de gastrite atrófica e MI mais frequentes na população masculina (72). A pequena amostra deste estudo dificulta maiores inferências dos achados sendo necessários estudos com maior poder amostral.

Os achados relacionados à infecção por *H. pylori* mostram que 38/41 (92,7%) pacientes foram submetidos ao tratamento para erradicação da bactéria, com 6/38 (15,7%) ainda albergando a bactéria. Os achados de 84,2% de erradicação da bactéria nos pacientes submetidos ao tratamento antibacteriano são coincidentes com os índices de erradicação da *H. pylori* obtidos na população brasileira e da América Latina em diferentes estudos (73).

Os achados relacionados à infecção por *H. pylori* mostram que 38/41 (92,7%) pacientes haviam sido submetidos a tratamento prévio da infecção com seis ainda infectados, aguardando retratamento erradicador pelos médicos assistentes. Cabe salientar que, nos três pacientes que negaram tratamento anti-*H. pylori* prévio e a pesquisa histológica da bactéria foi também negativa, a pesquisa sorológica resultou positiva em dois deles confirmando infecção passada. O paciente que não foi submetido ao tratamento anti-*H. pylori* e cuja pesquisas histológica e sorológica foram negativas apresentava padrão histológico de gastrite atrófica classificado como OLGA IV. Torna-se interessante notar que tal situação tem sido descrita pela escola japonesa que consideraria tal paciente, em sua classificação sorológica ABCD, como sendo do grupo D, com elevado risco de desenvolvimento de câncer gástrico em que a atrofia é tão intensa que tornaria a mucosa gástrica inabitável para a bactéria (74).

A análise atual da literatura mostra que, embora ainda incipiente no Brasil, constituindo esse, talvez, um dos primeiros estudos específicos na área, os sistemas de estadiamento das gastrites têm sido progressivamente incorporados em diferentes consensos e *guidelines* sobre o manuseio da infecção por *H. pylori* (33-38). Em 2019,

o *guideline* para o manuseio de condições e lesões pré-neoplásicas no estômago promovido pelas sociedades europeia e portuguesa de endoscopia gastrointestinal, *Helicobacter pylori* e patologia (75) recomenda, também, a adoção dos sistemas de estadiamento das gastrites salientando, entretanto, a grande utilidade do exame endoscópico com o emprego de novas tecnologias, como a cromoendoscopia de alta definição, para não apenas aumentar a acurácia diagnóstica do exame endoscópico para as lesões pré-neoplásicas, como também para possibilitar a realização de biópsias dirigidas para regiões suspeitas da presença de gastrite atrófica e/ou MI .

Com o intuito de também avaliar novas alternativas de avaliação não invasiva de diagnóstico de lesões pré-neoplásicas gástricas, este estudo analisou, de forma pioneira no Brasil, a performance de um painel sorológico incluindo as determinações dos biomarcadores PGI, PGII, G17 e sorologia qualitativa (IgG) para *H. pylori*, acrescido da análise da relação PGI/ PGII obtida por essas determinações.

A análise dos biomarcadores PGI e relação PGI/PGII mostrou para PGI sensibilidade de 47% (IC 95%:26-69) e especificidade 67% (IC 95%: 47-82). Para a relação PGI/PGII, a sensibilidade foi de 6% (IC 95%: 1-27) e especificidade de 83% (IC 95%: 64-93) na predição de alterações pré-neoplásicas identificadas à histologia. Em relação à determinação do biomarcador G17, os valores médios obtidos nos pacientes classificados como de baixo risco (12,4 pmol/l, DP:11,8) não foram estatisticamente diferentes daqueles observados nos pacientes classificados como de alto risco (29,5 pmol/l, DP:28,9). Os valores aqui obtidos, insatisfatórios como discriminantes para pacientes de baixo e alto risco de desenvolvimento de câncer gástrico têm sido também observados em outros estudos. Um estudo prospectivo, multicêntrico, espanhol, analisou 91 pacientes dispépticos com o mesmo painel sorológico aqui utilizado. Os valores de PGI e relação PGI/PGII não mostraram diferenças estatisticamente significantes quando comparados à histologia, com sensibilidade de 50% (IC 95%: 39-61%) e especificidade de 80% (IC 95%: 71-88%) (76). No Peru, Calarossi A, *et al.* (77) encontraram sensibilidade de 54% e especificidade de 68% do painel sorológico na identificação de GCA .

A análise dos níveis séricos de G17 aqui encontrados não observou diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de alto e baixo risco, contrapondo metanálise prévia, com 13 estudos, que descreveu acurácia de 82% da G17 na identificação de pacientes portadores de GCA . (78).

Estudo de metanálise realizado, em 2017, por Zagari RM, *et al.* (53) analisou 20 estudos incluindo 4.241 pacientes e observou sensibilidade de 74,7% (IC: 62 - 84,3%) e especificidade de 95,6% (IC: 92,6-97,4%) do painel sorológico para identificação de pacientes portadores de GCA . Estudo de revisão semelhante para análise de acurácia do painel sorológico, realizado em 2016, incluindo 27 artigos, identificou sensibilidade de 53,8% (IC: 49,9-59,5%) e especificidade de 84,1% (IC: 71,3-91,9%) do método para identificação de GCA (56). Um terceira metanálise, de 2015, avaliou 31 estudos visando identificar a acurácia do teste de pepsinogênios em pacientes portadores de GCA e câncer gástrico encontrou sensibilidade de 69% (IC: 55-88%) e especificidade de 88% (IC: 77-94%) do teste de pepsinogênicos na identificação de pacientes portadores de GCA . (79).

A análise dos níveis séricos de pepsinogênio I e da relação PGI/ PGII no presente estudo não se mostrou eficaz na identificação de pacientes portadores de lesões pré-neoplásicas, e um dos fatores que pode ter interferido nos resultados é a idade média (67,3 anos) da população estudada. Um artigo de revisão sobre o teste de pepsinogênios refere sexo, idade, infecção por *H. pylori* e história de tabagismo e etilismo como fatores capazes de influenciar no nível sérico dos pepsinogênios e sugere que os níveis mais baixos nos testes de pepsinogênios encontrados na população idosa possam ser atribuídos à alterações atróficas na mucosa gástrica desses pacientes e não propriamente à idade em si (46). *Guideline* japonês recente também salienta a possibilidade de pacientes portadores de atrofia gástrica, principalmente maiores de 65 anos, apresentarem resultados falso-negativos no teste de pepsinogênios, após erradicação da bactéria (80). Nesse contexto, avaliamos a presença de associação entre idade avançada (≥ 65 anos) e níveis mais elevados de PGI e não foram encontradas diferenças estatisticamente significativa entre os grupos comparados.

A extrapolação de outros dois pontos de corte para PGI, no intuito de identificar melhor acurácia do método na identificação dos pacientes de alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico, evidenciou que, quanto maior o ponto de corte usado, menor a sensibilidade do exame. Os presentes achados corroboram aqueles descritos em revisão japonesa em que, por meio de análise pareada de PGI e PGI/PGII encontrou para $PGI \leq 70$ e $PGI/PGII \leq 3$ sensibilidade de 77,3% e, para $PG \leq 50$ e $PGI/PGII \leq 3$, sensibilidade de 68% (46).

O estudo presente apresenta várias limitações. Inicialmente, embora a investigação tenha abrangido toda a clientela de portadores de GC associada à infecção por *H. pylori* em ambulatório especializado de hospital universitário para o período do estudo estabelecido, o pequeno tamanho amostral impede a extrapolação dos dados obtidos para a população brasileira. O exame histopatológico realizado por um único profissional, embora especializado em patologia gastrointestinal, impediu a determinação de índices de concordância interobservador no estadiamento dos sistemas OLGA e OLGIM. Este estudo inicial, da forma como foi delineado, permite, entretanto, uma avaliação aproximada daquilo observado na vida real. A realização dos exames endoscópicos com aparelhos de luz branca usado em todos os nossos pacientes mimetiza a realidade da prática endoscópica, não só no Brasil, como também em inúmeros países em todo o mundo. Contudo, é inconteste reconhecer o papel progressivamente crescente dos avanços tecnológicos dos exames endoscópicos no diagnóstico de condições pré-neoplásicas gástricas, chegando a triplicar, por exemplo, o achado de lesões pré-neoplásicas com o emprego de filtros ópticos (NBI®: *narrow band imaging system*) para magnificação de imagens (81), e com seu emprego já recomendado nos mais recentes guidelines da área (75,82). A avaliação sorológica da presença de atrofia gástrica pelo emprego de biomarcadores, neste estudo, restrita a uma faixa etária mais elevada e a ausência de outros estudos na população brasileira que permitam comparações e extrapolação para outras situações clínicas, também constituem limitações do presente estudo e exigem investigações futuras para validação ou não dessa metodologia entre nós.

6 CONCLUSÕES

A descrição dos achados histopatológicos através dos sistemas de estadiamento OLGA e OLGIM em pacientes portadores de GC secundária à infecção por *H. pylori* apresenta elevada concordância e deve ser incorporada aos laudos médicos.

A aplicação simultânea dos dois sistemas, OLGA e OLGIM, apresenta melhor acurácia que quando descritos isoladamente.

Quarenta por cento dos pacientes estudados foram classificados como de alto risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico

Os biomarcadores PGI, relação PGI/PGII e G17, analisados isoladamente ou em conjunto, apresentaram baixa acurácia para o diagnóstico de lesões pré-neoplásicas na população estudada. Novos estudos são necessários para validação de seu uso na prática clínica em nossa população.

REFERÊNCIAS

1. Marshall BJ, Warren JR. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1984;1:1311-5.
2. No authors listed. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC. Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1994;61:1-241
3. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20:1161-81.
4. Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2002;347:1175-86.
5. Coelho LGV, Tolentino MM. Gastrites e *Helicobacter pylori*. In: Averbach M, Safatle-Ribeiro AV, Ferrari-Jr AP, Cappellanes CA, Ejima FH, Fang HL, Alves JS, Dib RA, Bizinelli SL, eds. *Endoscopia Digestiva. Diagnóstico e Tratamento*. 1ª ed. Rio de Janeiro, Brasil: Revinter, 2013: pg. 291-301
6. McColl KE, El-Omar E. How does *H. pylori* infection cause gastric cancer? *Keio J Med*. 2002;51(Suppl 2):53-6.
7. Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-72.
8. Sipponen P, Kekki M, Siulara M. The Sydney system. Epidemiology and natural history of chronic gastritis. *J Gastroenterol Hepatol* 1991;6:244-51.
9. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
10. Wyatt JL. Histopathology of gastroduodenal inflammation. The impact of *Helicobacter pylori*. *Histopathology* 1995;26:1-15.
11. Genta RM, Rugge M. Assessing risks for gastric cancer: new tools for pathologists. *World J Gastroenterol*. 2006;12:5622-7.
12. Ohata H, Kitauchi S, Yoshimura N, et al. Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer. *Int J Cancer* 2004;109:138-43.

13. Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:187-94.
14. Sipponen P, Kekki M, Haapakoski J, Ihamäki T, Siurala M. Gastric cancer risk in chronic atrophic gastritis: statistical calculations of cross-sectional data. *Int J Cancer* 1985;35:173-7.
15. Mingazzini P, Carlei F, Malchiodi-Abedi F, et al. Endocrine cells in intestinal metaplasia of the stomach. *J Pathol* 1984;144:171-8.
16. Coelho LGV, Barbosa AJA. Atrofia gástrica e metaplasia intestinal no paciente *Helicobacter pylori* positivo. In: Galvão Alves J (ed.). *Temas de Atualização em Gastroenterologia*, Rubio, Rio de Janeiro, 2005, pg. 167-74.
17. El-Zimaity HM, Ramchatesingh J, Saeed MA, Graham DY. Gastric intestinal metaplasia: Subtypes and natural history. *J Clin Pathol* 2001;54:679-83.
18. Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan: results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001;6:294-9.
19. de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-52.
20. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population *BMJ* 2015;351:h3867.
21. Rugge M, Meggio A, Pennelli G et al. Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut* 2007;56:631-6.
22. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J. et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010;71:1150-8.
23. Satoh K, Osawa H, Yoshizawa M, et al. Assessment of atrophic gastritis using the OLGA system. *Helicobacter* 2008;13:225-9.
24. Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, et al. First-degree relatives of patients with early-onset gastric carcinoma show even at young ages

- a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:1451-9.
25. Cho SJ, Choi IJ, Kook MC, et al. Staging of intestinal- and diffuse-type gastric cancers with the OLGA and OLGIM staging systems. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1292-302.
26. Nam JH, Choi IJ, Kook MC, et al. OLGA and OLGIM stage distribution according to age and *Helicobacter pylori* status in the Korean population. *Helicobacter* 2014;19:81-9.
27. Bornschein J, Dingwerth A, Selgrad M, et al. Adenocarcinomas at different positions at the gastro-oesophageal junction show distinct association with gastritis and gastric preneoplastic conditions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:492-500.
28. Ben Slama S, Ben Ghachem D, Dhaoui A, Jomni MT, Dougui MH, Bellil K. *Helicobacter pylori* gastritis: assessment of OLGA and OLGIM staging systems. *Pan Afr Med J.* 2016;23:28.
29. Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:3670-8.
30. Wang X, Lu B, Meng L, Fan Y, Zhang S, Li M. The correlation between histological gastritis staging- 'OLGA/OLGIM' and serum pepsinogen test in assessment of gastric atrophy/intestinal metaplasia in China. *Scand J Gastroenterol.* 2017;52:822-7.
31. Kim YI, Kook MC, Cho SJ et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter.* 2017;22: <https://doi.org/10.1111/hel.12442>.
32. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, et al. Gastric cancer as preventable disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017;15:1833-43.
33. Coelho LG, Marinho JR, Genta R et al. IV Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol.* 2018;55:97-121.
34. Bosques-Padilla FJ, Remes-Troche JM, González-Huezo MS, et al. The fourth Mexican consensus on *Helicobacter pylori*. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83:325-41.

35. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, et al. Management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66:6-30.
36. Zagari RM, Romano M, Ojetti V, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report. *Dig Liv Dis* 2015;47:903-12.
37. Sheu BS, Wu MS, Chiu CT, et al. Consensus on the clinical management, screening-to-treat, and surveillance of *Helicobacter pylori* infection to improve gastric cancer control on a nationwide scale. *Helicobacter*. 2017;22:doi: 10.1111/hel.12368.
38. Liu WZ, Xie Y, Lu H, et al. Fifth Chinese National Consensus Report on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2018; 23:e12475.
39. Samloff IM. Pepsinogens I and II: purification from gastric mucosa and radioimmunoassay in serum. *Gastroenterology* 1982;82:26-33.
40. di Mario F, Cavallaro LG. Non-invasive tests in gastric diseases. *Dig Liv Dis* 2008;40:523-30.
41. Iijima K, Sekine H, Koike T, Imatani A, Ohara S, Shimosegawa T. Serum pepsinogen concentrations as a measure of gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-negative and positive- Japanese subjects. *J Gastroenterol*. 2005;40:938-44.
42. Graham DY, Nurgalieva ZZ, El-Zimaity HM, Opekun AR, Campos A, Guerrero L, et al. Noninvasive versus histologic detection of gastric atrophy in a Hispanic population in North America. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4: 306-14.
43. Bornschein J, Selgrad M, Wex T, Kuester D, Malfertheiner P. Serological assessment of gastric mucosal atrophy in gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:10.
44. Lomba-Viana R, Dinis-Ribeiro M, Fonseca F, Vieira AS, Bento MJ, Lomba-Viana H. Serum pepsinogen test for early detection of gastric cancer in a European country. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012;24:37-41.
45. Dinis-Ribeiro M, Yamaki G, Miki K, Costa-Pereira A, Matsukawa M, Kurihara M. Meta-analysis on the validity of pepsinogen test for gastric carcinoma, dysplasia or chronic atrophic gastritis screening. *J Med Screen*. 2004;11:141-7.

46. Miki K. Gastric cancer screening using the serum pepsinogen test method. *Gastric Cancer* 2006;9:245-53.
47. Agreus L, Kuipers EJ, Kupcinskas L, et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:136-47.
48. Tong Y, Wu Y, Song Z, Yu Y, Yu X. The potential value of serum pepsinogen for the diagnosis of atrophic gastritis among the health check-up populations in China: a diagnostic clinical research. *BMC Gastroenterology* 2017;17:88.
49. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol* 2013;23(Pt B):492–501.
50. Cao Q, Ran ZH, Xiao SD. Screening of atrophic gastritis and gastric cancer by serum pepsinogen, gastrin-17 and *Helicobacter pylori* immunoglobulin G antibodies. *J Dig Dis.* 2007;8:15-22.
51. Agreus L, Storskrubb T, Aro P, Ronkainen J, Talley NJ, Sipponen P. Clinical use of proton-pump inhibitors but not H₂-blockers or antacid/alginates raises the serum levels of amidated gastrin-17, pepsinogen I and pepsinogen II in a random adult population. *Scand J Gastroenterol.* 2009;44:564-70.
52. Leja M, Kupcinskas L, Funka K et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standard histopathology. *Dig Dis Sci.* 2009;54:2377-84.
53. Zagari RM, Rabitti S, Greenwood DC, Eusebi LH, Vestito A, Bazzoli F. Systematic review with meta-analysis: diagnostic performance of the combination of pepsinogen, gastrin-17 and anti-*Helicobacter pylori* antibodies serum assays for the diagnosis of atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46:657-67.
54. Terasawa T, Nishida H, Kato K, et al. Prediction of gastric cancer development by serum pepsinogen test and *Helicobacter pylori* seropositivity in Eastern Asians: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2014;9:e109783.
55. Sipponen P, Ranta P, Helske T, et al. Serum levels of amidated gastrin-17 and pepsinogen I in atrophic gastritis: an observational case–control study. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:785-91.
56. Syrjänen K. A panel of serum biomarkers (GastroPanel ®) in non-invasive diagnosis of atrophic gastritis. Systematic review and meta-analysis. *Anticancer Research* 2016;36:5133-44.

57. Fernández F JI, de Aretxabala UX, Santander DR, et al. Detección de lesiones preneoplásicas gástricas mediante niveles séricos de pepsinógeno en población chilena. *Rev Méd Chile* 2007;135:1519-25.
58. Fahey MT, Hamada GS, Nishimoto IN, et al. Ethnic differences in serum pepsinogen levels among Japanese and non-Japanese Brazilian gastric cancer patients and controls. *Cancer Detect Prev.* 2000;24:564-71.
59. Rugge M, Correa P, Di Mario F, et al. OLGA staging of gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008;40:650-8.
60. Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014;26:378-387.
61. Molaei M, Ehtiati A, Mashayekhi R, et al. Gastric atrophy: use of OLGA staging system in practice. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench.* 2016;9:25-29.
62. El-Zimaity MH, Riddell RH, Abudayyeh S, Graham YD. Gastric atrophy diagnostic accuracy: comparison of OLGA with Baylor system. *Lab Invest.* 2009;89:128A.
63. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer* 2018;21:579-587.
64. Rugge M, Genta RM, Fassan M, et al. OLGA Gastritis Staging for the prediction of gastric cancer risk: a long-term follow-up study of 7436 patients. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1621-1628.
65. den Hollander WJ, Holster L, den Hoed CM, et al. Surveillance of premalignant gastric lesions: a multicentre prospective cohort study from low incidence regions. *Gut.* 2019 ;68:585-593.
66. el-Zimaity HM, Graham DY, al-Assi MT, et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of *Helicobacter pylori* gastritis. *Hum Pathol* 1996;27:35-41.
67. Offerhaus GJ, Price AB, Haot J, et al. Observer agreement on the grading of gastric atrophy. *Histopathology* 1999;34:320-5.

68. Guarner J, Herrera-Goepfert R, Mohar A, et al. Interobserver variability in application of the revised Sydney classification for gastritis. *Hum Pathol* 1999;30:1431-4.
69. Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch* 2014; 464:403-7.
70. Mera RM, Bravo LE, Camargo MC, et al. Dynamics of *Helicobacter pylori* infection as a determinant of progression of gastric precancerous lesions: 16-year follow-up of an eradication trial. *Gut* 2018;67:1239-46.
71. Namekata T, Miki K, Kimmey M et al. Chronic atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection among Japanese Americans in Seattle. *Am J Epidemiol* 2000;151:820-830.
72. Bellolio E, Riquelme I, Riffo-Campos AL, et al. Assessment of gastritis and gastric cancer risk the Chilean population using the OLGA System. *Pathol Oncol Res* 2019; 25:1135-42.
73. Coelho LG, Coelho MC. Clinical management of *Helicobacter pylori*: the Latin American perspective. *Dig Dis* 2014;32:302-9.
74. Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, et al. Predicting the development of gastric cancer from combining *Helicobacter pylori* antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. *Gut* 2005;54:764-776.
75. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:365-388.
76. McNicholl AG, Forné M, Barrio J, et al. Accuracy of GastroPanel for the diagnosis of atrophic gastritis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:941-8.
77. Colarossi A, Inga R, Prochazka R, et al. Pepsinógeno y gastrina en el diagnóstico no invasivo de la atrofia gástrica: un estudio caso-control en población peruana. *Rev. Gastroenterol. Peru* 2011;31:110-15.
78. Wang X, Ling L, Li S, Qin G, Cui W, Li X, Ni H. The Diagnostic Value of Gastrin-17 Detection in Atrophic Gastritis: A Meta-Analysis. *Medicine*. 2016;95:e3599

79. Huang YK, Yu JC, Kang WM. et al. Significance of Serum Pepsinogens as a Biomarker for Gastric Cancer and Atrophic Gastritis Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10:e0142080.
80. Kato M, Ota H, Okud M, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2016 Revised Edition. *Helicobacter*. 2019;24:e12597.
81. Buxbaum JL, Hormozdi D, Dinis-Ribeiro M, et al. Narrow-band imaging versus white light versus mapping biopsy for gastric intestinal metaplasia: a prospective blinded trial. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017;86:857-65.
82. Banks M, Graham D, Jansen M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut* 2019;68:1545-75.

