

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

Faculdade de Medicina

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Associação entre a adesão à Dieta Mediterrânica e a  
presença e severidade da metaplasia intestinal**

Maria Ana Capinha Gil Pimenta Charneca

Orientadora: Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre  
em Nutrição Clínica

2021

**UNIVERSIDADE DE LISBOA**

Faculdade de Medicina

**INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA**

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa



**Associação entre a adesão à Dieta Mediterrânica e a  
presença e severidade da metaplasia intestinal**

Maria Ana Capinha Gil Pimenta Charneca

Orientadora: Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre  
em Nutrição Clínica

2021

**A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina de Lisboa em reunião de 19 de maio de 2020.**

## Agradecimentos

Aos participantes, cuja disponibilidade foi essencial para que este estudo se realizasse.

À Professora Dra. Catarina Sousa Guerreiro, minha orientadora, por me ter aceitado no projeto. Sempre foi uma inspiração e um exemplo a seguir.

Ao Dr. Paulo Fidalgo, gastroenterologista do Centro Clínico Champalimaud, por me ter acompanhado ao longo de todo o processo, pela partilha de conhecimento e pelo seu entusiasmo contagiante pelo projeto e pela ciência.

À Dra. Marta Carriço, nutricionista do Centro Clínico Champalimaud, pela disponibilidade, partilha e ajuda incansáveis durante todo este processo.

Ao Centro Clínico Champalimaud por me ter recebido tão bem. Aos profissionais de saúde e auxiliares da Unidade de Diagnóstico Precoce e da Unidade de Gastroenterologia pelo apoio prático, amizade e por me fazerem sentir parte integrante das equipas.

À Professora Elisabete Carolino, docente da Área Científica de Matemática da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, pelo apoio na análise estatística dos dados.

Ao Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto pela disponibilidade no tratamento dos dados resultantes dos Questionários de Frequência Alimentar.

Ainda uma palavra de agradecimento a todos os professores do Mestrado em Nutrição Clínica que ao longo deste período contribuíram para a continuação da minha formação.

Ao meu pai, por ter sido a força impulsionadora para conseguir chegar até aqui. Obrigada pelo que me transmitiste sobre a vida. Continuas cá, continuamos juntos, estás em mim.

À minha família e amigos pela paciência nos bons e maus momentos deste processo. Ao João, pelo equilíbrio e companhia nesta e noutras caminhadas. Ao Afonso, pela força e apoio incondicional.

# ÍNDICE GERAL

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	VII
<b>RESUMO</b> .....	VIII
<b>SUMMARY</b> .....	X
<b>I) FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	12
<b>1. Introdução</b> .....	12
<b>2. Metaplasia</b> .....	12
Metaplasia intestinal .....	13
<b>3. Classificação histológica e endoscópica da mucosa gástrica</b> .....	14
Classificação histológica da mucosa gástrica .....	14
Classificação endoscópica da mucosa gástrica .....	14
<b>4. Fatores de risco para metaplasia intestinal gástrica</b> .....	15
<b>5. Dieta Mediterrânea e metaplasia intestinal gástrica</b> .....	17
<b>6. Metaplasia intestinal gástrica e cancro gástrico</b> .....	18
<b>7. Carcinogénese</b> .....	20
<b>8. Cancro gástrico</b> .....	20
Incidência .....	20
<b>9. Fatores de risco para cancro gástrico</b> .....	21
Fatores ambientais .....	22
<b>II) OBJETIVOS</b> .....	37
<b>III) MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	37
População em estudo .....	37
Métodos e recolha de dados .....	38
Caracterização dos hábitos alimentares dos participantes .....	38
Caracterização do nível de atividade física dos participantes .....	39
Caracterização da composição corporal dos participantes .....	39
Classificação endoscópica da mucosa gástrica .....	39
Análise estatística .....	40
<b>IV) RESULTADOS</b> .....	41
<b>V) DISCUSSÃO</b> .....	47
<b>VI) CONSIDERAÇÕES FINAIS</b> .....	52
<b>VII) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	53
<b>VIII) APÊNDICES</b> .....	76
Apêndice 1 – Evidência científica sobre Dieta Mediterrânea e risco de Cancro Gástrico .....	76

Apêndice 2 – Aprovação da Comissão de Ética do Centro Clínico Champalimaud .	77
Apêndice 3 – Consentimento informado do estudo .....	78

## ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1- Presença e severidade da Metaplasia Intestinal Gástrica .....	41
Tabela 2- Associação entre possíveis fatores de risco e presença de metaplasia intestinal gástrica .....	41
Tabela 3- Associação entre possíveis fatores de risco e severidade da metaplasia intestinal gástrica .....	42
Tabela 4- Parâmetros antropométricos na amostra em estudo.....	43
Tabela 5- Avaliação dos fatores de estilo de vida segundo a presença de metaplasia intestinal gástrica .....	44
Tabela 6- Avaliação dos fatores de estilo de vida segundo a severidade da metaplasia intestinal gástrica .....	44
Tabela 7- Associação entre a adesão à Dieta Mediterrânica e a severidade da metaplasia intestinal gástrica .....	45
Tabela 8- Consumo de carnes processadas, fruta e vegetais.....	46
Tabela 9- Ingestão nutricional segundo presença de metaplasia intestinal gástrica....	47
Tabela 10-Evidência científica sobre Dieta Mediterrânica e risco de Cancro Gástrico	76

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>AICR</b>	<i>American Institute for Cancer Research</i>
<b>CG</b>	Cancro Gástrico
<b>CGC</b>	Cancro Gástrico cárdia
<b>CGNC</b>	Cancro Gástrico não-cárdia
<b>DM</b>	Dieta Mediterrânica
<b>DRI</b>	<i>Dietary Reference Intakes</i>
<b>EDA</b>	Endoscopia Digestiva Alta
<b>EGGIM</b>	<i>Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia</i>
<b>IBP</b>	Inibidores da Bomba de Protões
<b>IMC</b>	Índice de Massa Corporal
<b>MIG</b>	Metaplasia Intestinal Gástrica
<b>OLGA</b>	<i>Operative Link on Gastritis Assessment</i>
<b>OLGIM</b>	<i>Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment</i>
<b>QFA</b>	Questionário de Frequência Alimentar
<b>WCRF</b>	<i>World Cancer Research Fund</i>

## RESUMO

**Introdução:** A metaplasia intestinal gástrica é uma lesão pré-cancerígena que pode progredir e originar cancro gástrico. A dieta é um dos fatores de risco modificáveis com maior impacto no processo da carcinogénese. No caso da Dieta Mediterrânica, pelas suas características, tem sido associada à prevenção de cancro gástrico. Contudo, o benefício da adoção desta dieta para a prevenção da metaplasia intestinal gástrica ainda carece de investigação. Este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre a adesão à Dieta Mediterrânica e a presença e severidade de metaplasia intestinal gástrica.

**População e métodos:** Este estudo observacional transversal incluiu 145 indivíduos adultos que foram submetidos a avaliação clínica, avaliação nutricional e endoscopia digestiva alta de alta resolução com *narrow band imaging*. Enquanto os hábitos alimentares foram avaliados através de um questionário de frequência alimentar validado para a população portuguesa, a adesão à Dieta Mediterrânica foi medida pelo PREvención con Dieta MEDiterránea.

**Resultados:** Dos indivíduos com baixa adesão à Dieta Mediterrânica, 60% apresentava metaplasia intestinal gástrica. A não adesão à Dieta Mediterrânica constituiu um fator de risco para a presença e para a severidade da lesão. A ingestão de folato e de ferro foi superior no grupo sem metaplasia intestinal gástrica. Por outro lado, observou-se uma ingestão de folato significativamente inferior à *Dietary Reference Intake* no grupo com metaplasia. O grupo com metaplasia intestinal gástrica revelou-se mais cumpridor da *Dietary Reference Intake* para o sódio.

**Conclusões:** Nesta amostra uma maior adesão à Dieta Mediterrânica foi considerada um fator protetor contra a presença e severidade de metaplasia intestinal gástrica.

**Palavras chave:** metaplasia intestinal gástrica, cancro gástrico, dieta mediterrânica, nutrição, prevenção de cancro.



## SUMMARY

**Background:** The gastric intestinal metaplasia is a precancerous injury that may progress and lead to gastric cancer. Diet is one of the major modifiable risk factors that impacts carcinogenesis. When it regards to the Mediterranean Diet, due to its characteristics, it has been correlated with gastric cancer prevention. However, the benefits of such diet to avoid gastric intestinal metaplasia are still lacking further clarification. This investigation is aimed at the association between adherence to Mediterranean Diet and the presence and severity of gastric intestinal metaplasia.

**Patients and Methods:** This cross-sectional study included 145 adult individuals that were subjected to clinical evaluation, nutritional assessment, and upper endoscopy high-resolution with narrow band imaging. While the food habits were analysed through food frequency questionnaire validated for the Portuguese population, the adherence to Mediterranean Diet was measured with PREvención con Dieta MEDiterránea.

**Results:** Among the individuals that scored the lowest on the Mediterranean Diet questionnaire, 60% had gastric intestinal metaplasia. Not adhering to Mediterranean Diet represented a risk factor to the existence and extension of that mentioned injury. Concerning, folate and iron intake, both were higher in the group without lesion. Comparing with Dietary Reference Intakes that of folate was lower than the one in the group where metaplasia was detected. On the other hand, compliance of the individuals with said gastric metaplasia to the sodium Dietary Reference Intakes was higher than that of healthy ones.

**Conclusions:** In this sample, a greater adherence to Mediterranean Diet was considered a protective factor against the presence and severity of the gastric intestinal metaplasia.

**Keywords:** gastric intestinal metaplasia, gastric cancer, mediterranean diet, nutrition, cancer prevention



# I) FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

## 1. Introdução

A metaplasia intestinal gástrica (MIG) é uma lesão pré-cancerígena, caracterizada pela mudança de identidade celular, onde células do tecido gástrico são substituídas por células da tipologia das de tecido intestinal (1,2). Se a conjuntura que promoveu a metaplasia persistir, esta pode progredir para cancro (1).

O cancro é um problema global e é atualmente considerado como uma das principais causas de morte e de anos de vida saudável perdidos a nível mundial (3,4). No mundo, em 2018, houve cerca de 18 milhões de novos casos de cancro e 9,5 milhões de mortes devidas à doença (5). Em Portugal, de acordo com os dados de 2018, o cancro é a segunda principal causa de morte (6).

Contudo, estima-se que 30 a 50% de todos os cancros possam ser prevenidos (7). Atualmente considera-se que os fatores de risco modificáveis, relacionados com estilo de vida, são os maiores responsáveis pelo surgimento de cancro e outras doenças crónicas não transmissíveis (7,8). De acordo com o *World Cancer Research Fund* (WCRF) e o *American Institute for Cancer Research* (AICR), as recomendações para prevenção de cancro gástrico (CG) integram o aumento da ingestão de fruta, redução da ingestão de sal e de produtos com elevado teor deste nutriente e diminuição do consumo de bebidas alcoólicas (9). Não só mas também por cumprir estas recomendações, a Dieta Mediterrânica (DM) tem sido relacionada a uma diminuição do risco de cancro (10), inclusivamente CG (11), pelo que poderá ser um padrão orientador para prevenção de lesões gástricas pré-cancerígenas como a MIG.

## 2. Metaplasia

A metaplasia ocorre quando existe a alteração de um tipo de célula diferenciada para outro tipo de célula, também diferenciada, mas de um tecido com distintas características, por exemplo, quando células do tecido gástrico são substituídas por células do tipo do tecido intestinal (12). A *hallmark* da metaplasia é precisamente uma mudança de identidade celular (1,2). Na presença de um estímulo anormal, causador de *stress*, a célula tende a adaptar-se através desta transformação de tipologia (1,2).

Por norma, a metaplasia é potenciada por diversos estímulos ambientais como alterações no pH, variações nos níveis hormonais e o consumo de tabaco e álcool. Estes estímulos provocam efeitos deletérios na mucosa, dando origem a inflamação (13).

É difícil estimar a prevalência e a incidência de metaplasia na população em geral, uma vez que é uma informação que requer uma monitorização longitudinal e abrangente (1). Porém, segundo a evidência existente, no caso da metaplasia do esófago, por exemplo, estima-se que apenas 1 em 860 indivíduos (0,12%) com esta condição desenvolva cancro (14). Neste sentido, considera-se que a persistência do fator promotor da metaplasia é um determinante para a progressão da mesma em displasia e, em alguns casos, para neoplasia (1,2).

## Metaplasia intestinal

A metaplasia intestinal é considerada um dos tipos de metaplasia mais comum, podendo localizar-se no esófago distal, junção gastroesofágica ou no estômago (1). Relativamente à MIG, o foco tende a surgir inicialmente na junção antro-corpo do estômago, podendo estender-se ao antro e ao corpo (1,15). Quanto à classificação histológica, a MIG pode ser classificada como completa ou incompleta, sendo que é considerada completa quando se apresenta com um epitélio semelhante ao intestino delgado ou incompleta caso o epitélio seja semelhante ao epitélio do colón (1,16).

Por norma, os indivíduos com MIG são assintomáticos, sendo diagnosticados apenas após a realização de uma endoscopia digestiva alta (EDA) e das respetivas biópsias gástricas (16). Por este motivo, torna-se difícil estimar com exatidão a prevalência de MIG no mundo e em Portugal. Considerando a informação de várias bases de dados internacionais de biópsias gástricas, a prevalência desta lesão pode variar entre 3,4% a 29,6% (17). Nos Estados Unidos da América estima-se que aproximadamente 5% dos indivíduos submetidos a EDA com biópsia tinha MIG (17). Num outro estudo realizado na Holanda em doentes dispépticos verificou-se que 25,3% desses indivíduos possuía MIG (18).

A EDA permite detetar este tipo de lesões, ainda que a EDA convencional não seja suficiente para o diagnóstico de lesões gástricas pré-cancerígenas (19). Por este motivo, é utilizada a técnica endoscópica de alta resolução com *narrow band imaging* tendo o objetivo de distinguir as lesões gástricas malignas e não malignas, com uma sensibilidade de 97% e uma especificidade de 84% (20). Adicionalmente, são realizadas biópsias gástricas que permitem a confirmação histológica da presença de lesões gástricas (21).

### 3. Classificação histológica e endoscópica da mucosa gástrica

#### Classificação histológica da mucosa gástrica

Em 2005 surgiu o sistema *Operative Link on Gastritis Assessment* (OLGA) de Rugge e colaboradores (22), que classifica a gastrite em fenótipos. A existência de evidência consistente que correlacionava a extensão e topografia da atrofia com o risco de CG tornou necessária a elaboração de um sistema que pudesse classificar a gastrite (23). Este sistema de classificação tem em consideração o grau de atrofia presente no corpo e no antro, avaliado histologicamente através de biópsias (22,24,25).

Posteriormente, Capelle e colaboradores (24) propuseram o sistema *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment* (OLGIM), uma modificação do OLGA, que reconhece e classifica a MIG. Assim, a classificação OLGIM é feita com recurso a biópsias e tem por base a presença e severidade da MIG no corpo e no antro, sendo-lhe atribuído um estágio de desenvolvimento entre 0 e IV (22,24). Estes sistemas possibilitam obter informação sobre a existência e extensão das alterações atróficas e/ou metaplásicas, sendo considerados sistemas com elevado potencial de estratificação de risco de CG (22,24). Uma revisão sistemática e metanálise de estudos de coorte revelou que os indivíduos no estágio III ou IV dos sistemas OLGA e OLGIM são considerados de elevado risco para CG (26). Deste modo, é fundamental a realização de ambos os sistemas de classificação para uma avaliação mais precisa e consistente do risco de CG (26). Ainda assim, a biópsia é o método *gold standard* para o diagnóstico de gastrite atrófica e de MIG (27,28). O ideal é a realização de cinco biópsias: duas no antro, uma na incisura e duas no corpo (pequena curvatura e grande curvatura) (21), sendo que estas biópsias devem ter em consideração os locais mais precisos nos quais é visível a presença de MIG (29).

#### Classificação endoscópica da mucosa gástrica

Para a classificação endoscópica da mucosa gástrica, existe o sistema *Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia* (EGGIM), utilizado para avaliar a presença de MIG com recurso à EDA de alta resolução com *narrow band imaging* (30). Esta técnica de diagnóstico mede comprimentos de onda filtrados na região azul do espectro,

tornando as alterações na mucosa gástrica mais proeminentes com um padrão de crista azul, sendo sugestivo de MIG (31,32). Vários estudos têm comparado a *narrow band imaging* e a EDA de luz branca, tendo-se verificado que a *narrow band imaging* tem uma sensibilidade e especificidade entre os 70% e os 90%, por oposição aos 50% para a EDA de luz branca (31,33). A análise da presença e extensão da MIG é uma ferramenta útil para a avaliação do risco de CG. Neste sistema são considerados o antro (pequena curvatura e grande curvatura), a incisura e o corpo (pequena curvatura e grande curvatura) (34). A pontuação atribuída a cada uma destas localizações varia com o grau de extensão de MIG (34). Na ausência de MIG no local são atribuídos 0 pontos, quando a extensão no local é menor ou igual a 30% é atribuído 1 ponto e caso a extensão no local seja superior a 30% são atribuídos 2 pontos (34). A pontuação final resulta da soma dos pontos obtidos em todas as localizações, podendo variar entre 0 e 10 pontos, em que 0 significa que o indivíduo não tem MIG, enquanto 10 pontos corresponde à presença de MIG extensa em todas as áreas do estômago (34). Em simultâneo, a EGGIM considera a mucosa gástrica na sua totalidade e o recurso a *narrow band imaging* permite a identificação precoce de CG, auxiliando na focalização dos pontos de maior interesse para a recolha de biópsias (35).

De facto, apesar de o EGGIM ter uma boa correlação com a histologia da lesão, não está ainda provada a eficácia do EGGIM na avaliação de risco de CG (34). Não obstante, Marcos e colaboradores (35) revelaram que a obtenção de uma pontuação EGGIM igual ou superior a 5 pontos é considerado um fator de risco relevante para o surgimento de CG precoce.

#### 4. Fatores de risco para metaplasia intestinal gástrica

A infeção por *Helicobacter pylori*, cuja prevalência é elevada mundialmente, é um fator de risco major para MIG (36,37). A colonização da mucosa gástrica pela *H. pylori* induz uma resposta inflamatória e imunológica complexa que desencadeia vários eventos morfológicos, iniciando-se com a gastrite crónica, podendo progredir para MIG e, em alguns casos, para cancro (2). Num estudo prospetivo com *follow-up* de 10 anos, verificou-se que doentes infectados com *H. pylori*, apresentavam um risco superior de progressão nas lesões pré-malignas (38). Outros dois estudos indicaram um aumento do risco de MIG em doentes com infeção por *H. pylori*, em particular nas infeções citotoxina associada ao gene A (*cagA*) - positivo (39,40). Estima-se que a infeção por esta bactéria aumente 3 a 8 vezes o risco de desenvolver MIG, em comparação com indivíduos que não têm infeção (41,42). A erradicação da *H. pylori* não parece estar

associada a uma regressão significativa na MIG (43–45), se bem que pareça prevenir o avanço da mesma (OR:0,48; IC95%: 0,32-0,74) (15), atenuando, assim, o processo pré-cancerígeno e reduzindo o risco de CG (46).

Além da infeção por esta bactéria, existem outros fatores associados à MIG. A prevalência de MIG é superior em indivíduos com hábitos tabágicos (47,48), hábitos alcoólicos (1,36,48), com refluxo biliar (46), com gastrite autoimune (37) e em indivíduos com familiares de primeiro grau com CG (49–51). O tabaco parece contribuir para a progressão da lesão pré-cancerígena, aumentando o risco de transição da displasia para CG (52). No que respeita ao refluxo biliar, o excesso de ácido biliar no lúmen gástrico provoca dano nesta mucosa. Um estudo prospetivo demonstrou que o ácido biliar promoveu a MIG e a carcinogénese gástrica em doentes com *H. pylori* (53). Além disso, o ácido biliar propicia alterações no ácido desoxirribonucleico (ADN), pela indução de *stress* oxidativo e de apoptoses frequentes (53).

O excesso de adiposidade corporal parece ser igualmente uma condição importante para o desenvolvimento de lesões precursoras de CG (54). Kim e colaboradores (54) procuraram clarificar a ligação entre o Índice de Massa Corporal (IMC) e o risco de MIG, tendo-se constatado que a obesidade se relacionava com o aumento da incidência de MIG. Este resultado foi independente de hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos, atividade física, ingestão energética e história de *H. pylori* (54).

O elevado consumo de sal está descrito como um importante fator associado ao risco de CG, estando identicamente implicado no surgimento de MIG (1,36). Song e colaboradores (55) estudaram a correlação entre a elevada ingestão de sódio e a probabilidade de MIG, recorrendo à avaliação da excreção de sódio na urina de 24 horas. Elevados níveis de excreção de sódio ( $\geq 195$  mmol/dia) foram associados a um aumento do risco de MIG, não tendo sido, no entanto, uma associação estatisticamente significativa (OR:1,42; IC95%: 0,564-3,564) (55). Um outro estudo avaliou a ingestão de sódio e de potássio através da urina de 24 horas (56). Observou-se que o rácio Na/K estava aumentado em indivíduos com MIG quando comparados com o grupo controlo (56). Uma das possíveis justificações para os resultados destas investigações é o facto de o consumo de sal provocar efeitos deletérios como dano e alterações na integridade da mucosa gástrica e, conseqüentemente, inflamação da mesma, tornando-a mais suscetível à colonização por *H. pylori* e, conseqüentemente, a lesões pré-cancerígenas (57).

Ainda relativamente à ingestão nutricional, foi realizado um estudo que avaliou a relação entre os níveis séricos de vitamina D e a presença de alterações pré-malignas na mucosa gástrica (58). A vitamina D tem sido muito alvejada com o intuito de prevenir o surgimento de cancro devido às suas características antineoplásicas e antioxidantes

(59,60). No entanto, a relação entre os níveis séricos de vitamina D e a presença de lesões precursoras de CG permanece ainda por esclarecer (59). Um estudo de caso-controlo mostrou que a deficiência de vitamina D (<20ng/dL) e a insuficiência da mesma (20-29ng/dL) foram mais comuns em doentes com MIG incompleta quando comparados com indivíduos saudáveis (58). Por último, Vyas e colaboradores (59) vieram indicar que indivíduos com deficiência de vitamina D teriam maior propensão para adenocarcinoma gástrico.

No que toca à farmacoterapia, os inibidores da bomba de prótons (IBP), habitualmente utilizados na redução da sintomatologia gástrica, têm vindo a ser associados ao surgimento de gastrite crónica e ao aumento do risco de MIG (61). Contudo, segundo a *Cochrane* não existe evidência clara que permita afirmar que o uso prolongado de IBP possa estar na origem da MIG ou na sua progressão. Ainda assim, parece existir uma elevada probabilidade deste fármaco promover hiperplasia celular (62).

## 5. Dieta Mediterrânica e metaplasia intestinal gástrica

A DM foi definida pela primeira vez por Ancel Keys como sendo uma dieta reduzida em gorduras saturadas e elevada em vegetais (63). Nesta é privilegiado o consumo de alimentos de origem vegetal, sendo preconizado um elevado aporte de fruta, vegetais, cereais integrais, frutos oleaginosos e leguminosas (64,65). Caracteriza-se ainda por um consumo baixo a moderado de laticínios, preferencialmente magros (64–66). O consumo de carne vermelha e produtos de charcutaria é limitado, mas as carnes brancas e os ovos são permitidos, mesmo que seja dada preferência ao consumo de pescado (64,65). De forma semelhante, o consumo de açúcar e produtos açucarados deve ser também reduzido. Uma outra característica deste padrão alimentar é o enfoque na utilização de ervas aromáticas em detrimento do sal (64,66).

Quanto à relação entre a DM e a MIG, esta ainda não foi estabelecida, uma vez que não existe nenhum estudo que tenha abordado especificamente esta temática. No que se refere ao impacto da nutrição no desenvolvimento e progressão da MIG, a fundamentação científica também é escassa. Alguns estudos avaliaram a ingestão alimentar de indivíduos com MIG, de modo a explicitar o impacto de determinados grupos alimentares no surgimento e progressão desta lesão. Desses estudos concluiu-se que a elevada ingestão de sal, de alimentos preservados em sal e de produtos fumados parecem estar associados a um maior risco de MIG e de CG do tipo intestinal (67). O reduzido consumo de fruta e de vegetais e a baixa ingestão de vitamina C foram

também relacionadas a um superior risco de lesões gástricas pré-cancerígenas (1,36,67). Num estudo realizado em Itália foi analisada a importância do estilo de vida - hábitos tabágicos, hábitos alcoólicos e dieta - no desenvolvimento de MIG em doentes com teste *H. pylori* positivo (68). O consumo de fruta e de vegetais foi, mais uma vez, considerado protetor para a progressão das lesões gástricas, devido ao seu teor em antioxidantes (68). Relativamente ao consumo de leite, carne processada e cereais não foram encontradas associações (68). Alguns estudos correlacionaram positivamente o peixe, o marisco e o queijo à propensão para MIG, embora sem significância estatística (68,69). A manteiga foi o único alimento significativamente associado ao risco aumentado de MIG (68). Os autores justificam este resultado com o facto de, tendencialmente, o superior consumo de manteiga estar inserido num padrão alimentar menos saudável, no qual existe prevalência de produtos de origem animal em geral (68). Russo e colaboradores (70) sugerem que a MIG pode ser prevenida em indivíduos com *H. pylori* através da alteração dos hábitos alimentares, aumentando o consumo de fruta e vegetais e diminuindo alimentos ricos em gordura animal. Esta modificação dos hábitos alimentares pode, inclusive, reduzir os efeitos negativos da *H. pylori* e as lesões por esta provocadas (70). Tendo em conta os resultados obtidos até ao momento, a DM parece ajustar-se às recomendações para a prevenção desta lesão, essencialmente por indicar uma preferência pela ingestão de frutas e vegetais, por oposição à de produtos de origem animal e/ou com elevado teor em gorduras saturadas.

## 6. Metaplasia intestinal gástrica e cancro gástrico

Após se ter abordado o tema da MIG, e sendo que esta é uma lesão pré-cancerígena que pode progredir para CG, torna-se relevante compreender de que forma se desencadeiam os acontecimentos. Considera-se que existem dois tipos de adenocarcinoma gástrico: o adenocarcinoma gástrico difuso e o intestinal. A maioria dos CG são adenocarcinomas do tipo intestinal que, por norma, estão associados à presença de MIG (18,71). O desenvolvimento de um adenocarcinoma gástrico intestinal ocorre através da progressão sequencial de mudanças na mucosa gástrica (46,72). Em 1975, Correa e colaboradores (73) sugeriram e descreveram o desenvolvimento destas modificações graduais que ocorrem na mucosa gástrica e que estão na origem do CG intestinal, designando-as por “Cascata de Correa”. Esta cascata é formada por várias etapas como a gastrite crónica não atrófica, gastrite atrófica, MIG, displasia e, por último, cancro (46,74). A infeção por *H. pylori* é muitas vezes, considerada o gatilho para o início desta cascata (72,73) e a exposição prolongada a esta bactéria associa-se a uma

evolução das lesões pré-cancerígenas (75). Os indivíduos infetados com *H. pylori*, principalmente os *cagA*-positivo, estão sujeitos a alterações nos padrões de metilação do ADN, como tal, desregulando os padrões normais de expressão genética epitelial (76). Este fator justifica o aparecimento deste tipo de CG, uma vez que na presença de MIG existem maiores níveis de metilação do ADN (76,77).

Este modelo considera a gastrite atrófica e a MIG como as principais lesões precursoras de CG, pelo que indivíduos com tais condições possuem um risco aumentado de CG (78). No entanto, este varia com a extensão e a severidade destas lesões (2,79,80). De acordo com Tava e colaboradores (81) indivíduos com mais de 20% de extensão de MIG foram identificados como sendo de risco acrescido para CG, bem como os que apresentaram MIG incompleta (75,78,81), MIG no corpo gástrico (78).

De forma geral, os indivíduos com MIG apresentam um risco 6 a 9 vezes superior de desenvolver cancro gástrico não-cárdia (CGNC), comparativamente com indivíduos sem lesão (46,72,80,82). Apesar disto, a incidência de CG em indivíduos com MIG varia entre 0% a 10%, pelo que apenas uma pequena fração das MIG parece progredir para displasia e para cancro (16,83). Um outro estudo indicou que em 100 pessoas com MIG, aproximadamente 1 desenvolverá CG num intervalo até 5 anos (84). Estimou-se ainda que a incidência anual de CG em indivíduos com MIG era de 12.4 casos em 10 000 indivíduos (84).

Em suma, os indivíduos com níveis avançados de atrofia e/ou MIG, que afetem o corpo e o antro gástrico, devem ser identificados e considerados como estando em elevado risco de adenocarcinoma gástrico (85). Assim sendo, as *guidelines* europeias atuais sugerem a realização de vigilância endoscópica aos doentes com atrofia e MIG extensas (OLGA/OLGIM III/IV), com follow-up endoscópico a cada 3 anos (85).

Relativamente a esta temática, os estudos que existem atualmente são pouco robustos e muito heterogéneos (86). A continuidade da investigação neste sentido seria importante para poder estimar de forma mais clara a prevalência de MIG, sendo também interessante a realização de *follow-up* com o intuito de compreender que percentagem desses indivíduos progrediu para CG. Independentemente disso, é evidente que a MIG é um fator de risco para CG o que torna crucial atuar na prevenção e diagnóstico precoce das lesões gástricas pré-malignas (1,85).

## 7. Carcinogénese

O termo cancro é utilizado para definir um conjunto de diferentes doenças com características comuns entre si, nomeadamente o crescimento e proliferação celular descontrolados e a capacidade de invasão de outros tecidos, decorrentes de alterações metabólicas e comportamentais a nível celular (87). Todas estas modificações devem-se à acumulação de mutações genéticas vantajosas para este tipo de células, viabilizando o seu comportamento anormal e controlo próprio da proliferação celular (87). A instabilidade genómica, a mutação e a inflamação promotora de tumor são condições favoráveis para o desenvolvimento e proliferação de cancro (88,89).

As mutações presentes nas células cancerígenas conferem-lhes mecanismos adaptativos que lhes permitem não serem detetadas como células alteradas e, desta forma, contornar a eliminação pelo sistema imunitário do organismo (87–89). Estes mecanismos e o metabolismo celular transformado deste tipo de células permite-lhes adotar um comportamento agressivo e evasivo (88).

De acordo com Hanahan e Weinberg esta capacidade de proliferação excessiva deve-se à presença de características como: 1) manutenção da sinalização proliferativa; 2) evasão de supressores de crescimento; 3) imortalidade replicativa; 4) resistência à apoptose; 5) indução da angiogénese; e 6) ativação da invasão doutros tecidos e formação de metástases (88).

## 8. Cancro gástrico

### Incidência

Segundo o GLOBOCAN 2018, o CG é o quinto tipo de cancro com maior incidência para ambos os sexos a nível mundial, ainda que sendo mais prevalente em homens (90). Conforme os dados de 2018, o CG é responsável por 8% das mortes por cancro no mundo e por 5% na Europa (91). Os países menos desenvolvidos têm maior prevalência desta patologia, sendo que 75% dos casos ocorrem na Ásia (91). No que se refere à mortalidade, é o terceiro tipo de cancro com maior taxa de óbitos, tendo sido responsável por 783 000 das mortes devidas a cancro em 2018 (90). Em Portugal é o sexto tipo de cancro mais comum para ambos os sexos e o quinto mais mortal, tendo sido responsável por 7,9% das mortes por esta causa (90).

Embora haja uma redução da incidência, o CGNC continua a ser mais diagnosticado que o cancro gástrico da cárdia (CGC) (9). Porém, a taxa de incidência de CGC está a aumentar, sendo mais prevalente em países como os Estados Unidos da América e o Reino Unido. Cerca de 90% dos casos de CGNC são atribuídos à presença de *H. pylori* (9), de tal modo que o declínio na sua incidência se justifica com o sucesso na prevenção e tratamento das infeções pela dita bactéria em muitos dos países desenvolvidos (92).

## 9. Fatores de risco para cancro gástrico

Considerando que os tratamentos para o CG são limitados, a forma mais efetiva de controlar e reduzir a incidência deste tipo de cancro depende da compreensão dos mecanismos que estão na sua etiologia (93). A perceção dos fatores de risco para este tipo de cancro permite delinear estratégias com vista à sua prevenção, inclusive ao nível da intervenção nutricional (94).

O CG tem na sua etiologia fatores de risco genéticos e ambientais (os últimos considerados modificáveis). Sendo a infeção por *H. pylori* um fator ambiental major para a doença. Ainda assim, existem muitos outros fatores de risco implicados na carcinogénese gástrica, de que são exemplos a presença de lesões gástricas pré-cancerígenas, idade, sexo, localização geográfica, hábitos tabágicos e nível socioeconómico (95). Tais condicionantes podem influenciar diretamente o risco de CG, ou indiretamente, através do favorecimento do potencial carcinogénico da *H. pylori* (95,96).

Na atualidade, estima-se que 90-95% dos cancros se devam a condições ambientais desfavoráveis ou à ausência de um estilo de vida saudável (7,97). Dada a grande contribuição dos fatores de risco modificáveis para o aparecimento de cancro, prevê-se que 30 a 50% de todos os cancros possam ser prevenidos através da atuação nos fatores relacionados com o estilo de vida (7,8). A investigação prospetiva da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* indicou que 18,8% de todos os casos de CG e 62,4% dos casos de CGC poderiam ter sido prevenidos se os participantes tivessem adotado um estilo de vida saudável (98). Uma metanálise publicada na *Lancet* em 2020 veio ainda confirmar que o estilo de vida pode fazer uma diferença apreciável sobre o risco global de CG, mesmo em indivíduos com propensão genética para este tipo de cancro (99).

## Fatores ambientais

### Infeção com *Helicobacter pylori*

A infeção por *H. pylori* é uma das infeções mais comuns do trato gastrointestinal, atingindo cerca de metade da população mundial (100). Consoante uma revisão de vários estudos, a prevalência de *H. pylori* em Portugal varia entre os 5% em idades dos 0,5 aos 2 anos e 90% em indivíduos com 70 anos ou mais (101).

A *International Agency for Research on Cancer* e a Organização Mundial de Saúde classificaram a *H. pylori* como carcinogéneo nível 1, sendo considerada uma causa primária para CG (102). A patogénese do adenocarcinoma gástrico tem origem em múltiplos processos que, em regra, envolvem esta infeção. Estes processos são também responsáveis pela gastrite crónica, atrofia, MIG, displasia e, numa menor percentagem, pelo adenocarcinoma (100). A *H. pylori* é responsável por aproximadamente 90% dos CG, muito embora apenas uma pequena percentagem dos infetados com a bactéria desenvolva CG (103).

As estirpes de *H. pylori* tornam-se mais virulentas quando estão capacitadas para produzir e excretar a citotoxina *cagA* (104), pelo que os indivíduos infetados com este tipo estirpes têm um risco significativamente aumentado de CG (105). Holleccek e colaboradores (105) verificaram que existia uma incidência de CG 11,8 vezes superior nestes indivíduos quando comparados com indivíduos não infetados e sem gastrite crónica. A secreção de *cagA* provoca uma diminuição do número de células epiteliais e consequentemente uma redução da hipocloridria (106). Apesar da *H. pylori* sobreviver em condições de pH muito ácido, a elevação do pH é uma vantagem que lhe possibilita uma colonização gástrica mais prolongada (106). Ferreira e colaboradores (106) revelaram ainda que esta citotoxina pode provocar disbiose gástrica nos indivíduos com CG, já que a alteração do pH gástrico favorece a intrusão de bactérias orais e intestinais na mucosa do estômago (106,107).

O modo de ação da *cagA* implica criar mecanismos que acelerem as alterações genéticas e epigenéticas nas células hospedeiras, pelo que são ativados e inibidos alguns fatores, havendo a produção de citocinas pro-inflamatórias e de proteínas anti-apoptóticas (108,109). A falência nos mecanismos de senescência e apoptose estão na origem de uma resposta celular promotora da oncogénese (108). Por estes motivos a *cagA* cria instabilidade genética, essencial para a carcinogénese, visto que propicia o surgimento de células anormais (104). Tendo em consideração os fatores supracitados, é desencadeada uma resposta inflamatória que origina espécies reativas de oxigénio,

umentando os danos no ADN e acelerando a acumulação de mutações (13,104,109). A presença da *H. pylori*, a alteração da microbiota gástrica e a presença de inflamação crónica são elementos que contribuem para o desenvolvimento de lesões gástricas (104,107).

Além destas alterações, a evidência tem sugerido uma ligação entre a *H. pylori* e a anemia por deficiência de ferro (110). Por sua vez, a deficiência de ferro devido a tal infeção pode justificar-se pela utilização do ferro solúvel, presente no ácido gástrico pela bactéria e/ou pela diminuição da absorção de ferro devido à subida do pH (111). A disponibilidade de micronutrientes, como o ferro, parece associar-se significativamente aos *outcomes* da infeção, posto que doentes infetados com *H. pylori* com baixos níveis de ferritina apresentam respostas inflamatórias mais exacerbadas nas células epiteliais gástricas (13).

O decréscimo na incidência de CG pela erradicação da *H. pylori* suporta a importância da mesma para o controlo deste tipo de cancro. Consecutivamente, a erradicação deve ser avaliada e considerada em populações e grupos com risco acrescido, não só por reduzir o risco de CG, mas também por evitar o aparecimento ou progressão de lesões pré-cancerígenas (100,112).

### Inibidores da bomba de prótons

Apesar de considerados seguros, o uso prolongado de IBP, parece estar relacionado com a alteração da microbiota gástrica (107,113). A supressão da secreção gástrica de HCl provocada por estes fármacos, resulta num significativo crescimento bacteriano no estômago, aumentando as espécies de bactérias redutoras de nitrato e subsequentemente aumentando os níveis de nitrito, um precursor de compostos carcinogénicos como os N-nitrosos (114,115). Além disso, existe também a estimulação da produção de gastrina, um potente fator de crescimento das células gástricas, pelo que é sugerido que a hipergastrinemia induzida pelos fármacos mencionados possa promover a hiperplasia das células da mucosa gástrica (113). Segundo a Cochrane ainda não existe evidência clara de que o uso de IBP promova o aparecimento ou progressão de lesões pré-cancerígenas, apesar de haver uma elevada probabilidade de promover hiperplasia celular (62). Por contraste, alguns estudos referem que o risco de CG aumenta nos indivíduos que utilizam este tipo de fármacos, havendo um aumento progressivo do risco com o aumento no tempo de toma deste fármaco (113,115). Simultaneamente, no entanto, alguns destes últimos estudos indicam que o uso prolongado de IBP aumenta o risco de CG apenas em indivíduos infetados com *H. pylori*,

com história de infeção por *H. pylori* e naqueles que apresentam lesões gástricas pré-cancerígenas (115,116).

### Composição corporal

Apesar da tendência para a diminuição da incidência de CG nos últimos tempos, verifica-se que há um aumento da incidência de CGC (117). É de salientar que o último relatório da WCRF/AICR refere a forte associação entre o excesso de gordura corporal, medido através do IMC, e a probabilidade aumentada de CGC (9).

Na metanálise dose-resposta (n=2050) presente no referido relatório foi avaliada a associação entre a gordura corporal (segundo o IMC) e o risco de CG. Considerando os resultados da mesma, houve um aumento significativo de 23% no risco de CGC com um acréscimo de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC (RR=1,23; IC95%: 1,07-1,40) (9). Já relativamente à população Europeia (n=505), o aumento do risco foi de 27% para o mesmo incremento no IMC (RR=1,27; IC95%: 1,01-1,60) (9). Este estudo revelou uma relação significativa, mas não linear entre o aumento do risco de CGC e a elevação deste parâmetro. Todavia, esta variação do risco de CGC foi significativa em indivíduos com IMC elevado (igual ou superior a 26 kg/m<sup>2</sup>), tendo sido obtidos, respetivamente, os seguintes riscos: IMC 26,2 kg/m<sup>2</sup> (RR=1,13; IC95%: 1,08-1,18); IMC 28,7 kg/m<sup>2</sup> (RR=1,32; IC95% 1,24-1,40) e IMC 32 kg/m<sup>2</sup> (RR=1,68; IC95%: 1,54-1,84) (9). Resultados semelhantes foram obtidos numa metanálise de 24 estudos de coorte, através da qual se detetou um risco de CGC 32% superior ao incrementar 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC (RR=1,32; IC95%: 1,07-1,64) (118).

Além disso, o excesso ponderal persistente durante a infância e adolescência parece agravar o risco deste tipo de cancro (119,120). Um estudo publicado em 2019, teve como objetivo elucidar a ligação entre IMC elevado (classificação da *International Obesity Task Force*) em idades jovens (7-13 anos e 17 anos) e o risco de CG (120). Os indivíduos que tiveram excesso ponderal aos 7 anos de idade apresentaram um risco aumentado de CGC quando comparados com homens que nunca tiveram excesso ponderal (HR=2,49; IC95%: 1,50-4,14). Os homens com excesso de peso tanto entre os 7 e 13 anos como aos 17 anos tiveram um risco de CGC 3,2 vezes superior ao dos que não possuíram excesso de peso na infância ou adolescência (HR=3,18; IC95%: 1,57-6,44).

A obesidade abdominal poderá também influenciar o risco de CG, dado que o perímetro da cintura e a relação cintura/anca parecem estar associados a um maior risco de CCG (121). Os resultados de um estudo da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* revelaram que a relação cintura-anca foi positivamente associada ao risco de CCG em mulheres independentemente do IMC (121). Por outro

lado, o perímetro da cintura foi positivamente correlacionada com o risco de CCG em homens (121).

A obesidade é um estado de inflamação crónica e, por isso, é considerada um mediador do desenvolvimento e progressão de cancro (122,123). Existem várias hipóteses que conectam o excesso de adiposidade ao risco de cancro entre as quais: 1) hiperinsulinemia e/ou anormal funcionamento do sistema do fator de crescimento semelhante à insulina -1 (IGF-1) e sua sinalização; 2) inflamação crónica subclínica de baixo grau e stress oxidativo; 3) alterações na patofisiologia das citocinas; 4) fatores relacionados com a deposição ectópica de gordura; 5) perturbações celulares e do microambiente; 6) padrão alimentar dos indivíduos com excesso ponderal; 7) microbioma intestinal alterado; 8) fatores “mecânicos” relacionados com a obesidade como a pressão a nível abdominal (124).

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina são por definição mediadores do crescimento e desenvolvimento celular, estando por isso implicados na carcinogénese (125). Para ilustrar, os níveis séricos dos fatores de crescimento semelhantes à insulina aumentados e alterações ao nível destas proteínas foram associados a um aumento do risco de vários tipos de cancros (126). Noutra perspetiva, o tecido adiposo contém substâncias biologicamente ativas com ação local e sistémica tais como as adipocitocinas (123,127). Na obesidade, existe um distúrbio no perfil destas substâncias, havendo proporções elevadas de citocinas pró-inflamatórias que parecem estar envolvidas no surgimento de MIG pelos seus efeitos anti-apoptóticos e mutagénicos (123,127). Adicionalmente, existe uma elevação dos níveis de leptina em indivíduos obesos (128) e, conseqüentemente uma estimulação na produção de fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-6, interleucina-1, interleucina-12, leucotrieno B4 e ciclo-oxigenase-2 (129). Deste modo, através da totalidade destes mecanismos cria-se um ambiente inflamatório.

Em relação ao padrão alimentar dos indivíduos com excesso ponderal, existe uma tendência para um maior consumo de carnes vermelhas e carnes processadas, concomitante com uma menor ingestão de fruta e vegetais (130,131). Este padrão de consumo, característico de uma dieta ocidental, tem vindo a ser relacionado com o aparecimento de vários tipos de cancro, entre os quais o CG (9,130,131). Os indivíduos obesos estão ainda predispostos ao refluxo gastroesofágico, dada a acrescida pressão intra-abdominal causada pelo excesso ponderal. Como tal, a passagem de ácido pela cárdia conduz à agressão da mucosa que, em seu lugar, pode originar lesões pré-cancerígenas ou a longo prazo, cancro (132,133).

Tendo em conta estes fatores e sendo que a evidência para o CGC é consistente, uma elevada adiposidade corporal é provavelmente uma das verosímeis causas para o desenvolvimento deste tipo de CG.

### Padrão alimentar

No presente momento, sugere-se que aproximadamente 30% dos cancros poderiam ser prevenidos com uma alimentação saudável (65). A incidência de cancro pode ser influenciada por fatores nutricionais através de vários processos como por exemplo a supressão de mutações espontâneas, indução de apoptose e, influência na proliferação celular e na metilação do ADN (134). A evidência aponta para que a dieta ocidental caracterizada por uma ingestão elevada de sal e de carnes processadas e reduzida de frutas e vegetais, esteja associada ao aumento do risco de lesões gástricas pré-cancerígenas e de CG do tipo intestinal (67). O relatório da WCRF/AICR veio reforçar esta ideia, reunindo toda a evidência científica disponível sobre os fatores que competem à alimentação para o risco de CG (9). Com base neste relatório o consumo de bebidas alcoólicas, alimentos preservados em sal, carnes processadas, produtos animais expostos a elevadas temperaturas e o baixo consumo de fruta parecem estar correlacionados com um aumento do risco deste tipo de cancro (9). Com o processamento alimentar e/ou metabolização dos alimentos no organismo ocorre a formação de substâncias consideradas carcinogénicas que, evidentemente, podem favorecer o crescimento de células cancerígenas (135,136).

Para mais, algumas características da dieta, como o elevado teor em sal, podem promover a inflamação da mucosa gástrica e alterar a microbiota gástrica, facilitando a colonização e proliferação de variantes mais patogénicas da *H. pylori* (137,138).

### Dieta Mediterrânica

De acordo com a evidência disponível e aqui mencionada, é viável compreender que existem alguns fatores nutricionais cruciais para a prevenção de CG. De forma sucinta, a evidência indica que as recomendações para prevenção de CG se centram no aumento da ingestão de fruta, na redução da ingestão de sal e de produtos com elevado teor deste micronutriente e na redução também do consumo de bebidas alcoólicas (9,94). Como tal, a DM, por cumprir estas recomendações, tem sido amplamente estudada no sentido da prevenção de CG, podendo ser um padrão orientador para prevenção deste cancro (Apêndice 1).

A literatura tem evidenciado que a DM tem um papel benéfico na diminuição do risco de doença cardiovasculares, doenças neurodegenerativas, diabetes e mortalidade no geral (66,139). Tem sido também relacionada a uma redução do risco de cancro e, mais concretamente, de cancro no trato gastrointestinal (65,134,140). Moazzen e colaboradores (141) concluíram, recentemente, que pontuações mais elevadas no *Mediterranean Diet Score*, uma das ferramentas utilizadas para avaliar a adesão à DM, estavam significativamente associadas a menor risco de cancro do trato gastrointestinal superior (OR:0,72 IC 95%=0,61-0,88).

O elevado conteúdo de antioxidantes nos frutos e vegetais é um dos elementos responsáveis pelo efeito protetor da DM (142). Os antioxidantes intervêm em processos intrínsecos à carcinogénese e conferem proteção contra os radicais livres, reduzindo o dano oxidativo sobre o ADN (7,143,144). Dois estudos recentes demonstraram uma relação inversa entre o consumo de frutos oleaginosos e o risco de CGNC (145,146). Os frutos oleaginosos, por serem fonte de ácidos gordos polinsaturados n-3, parecem ter efeitos protetores nas vertentes da proliferação celular, sobrevivência celular, angiogénese e inflamação (145,146). No que cabe à carne, o baixo consumo de carnes vermelhas e processadas, característico da DM, permite reduzir a formação de nitrosaminas, mutagénicos que parecem associar-se ao risco de CG (147,148).

Vários estudos têm sido realizados com o intuito de compreender a relação entre a DM e o risco de CG. Num estudo prospetivo da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* com *follow up* de 8 anos, procurou estabelecer-se a ligação entre a adesão à DM e propensão para CG (11). Deste estudo resultou que os indivíduos com uma adesão elevada à DM apresentavam, de facto, uma redução do risco de CG (11). Noutro caso, dito efeito benéfico foi alcançado para níveis mais elevados de adesão à DM, independentemente da história familiar, hábitos tabágicos e IMC (149). Ademais, numa investigação prospetiva alargada - *Netherlands Cohort Study* - o *score* final de adesão à DM também foi inversamente relacionado com o risco de CGC e CGNC em ambos os sexos, porém apenas de maneira significativa para homens (150). A DM associou-se, em último lugar, a um risco inferior de adenocarcinoma gástrico no *MCC-Spain Study*, contrariamente à dieta ocidental, que teve o impacto inverso (142).

Ultimamente, têm sido realizados estudos com o intuito de clarificar a relação entre o potencial inflamatório da dieta e o risco de CG (151–153). Num estudo de coorte alargado no âmbito da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* considerou-se que uma dieta anti-inflamatória seria composta por leguminosas, legumes, frutos, sumos de frutos, condimentos, café, chá e em menor grau cereais e bebidas alcoólicas; enquanto a dieta pró-inflamatória se descreveu pelo consumo de carne e produtos cárneos, alimentos com elevado teor de gordura, açúcar e produtos

de confeitaria (151). Os indivíduos que seguiam uma dieta anti-inflamatória apresentaram uma diminuição considerável de 27% no risco de CG, ao passo que os que seguiam uma dieta pró-inflamatória tiveram um aumento do mesmo em 29% (151). Estes efeitos foram independentes de outros fatores de risco, como hábitos tabágicos, adiposidade e baixo nível de atividade física (151). A evidência científica parece apontar para que quanto mais promotora de inflamação seja a dieta, maior será o risco de potenciar este tipo de cancro (153).

Sumarizando, a DM parece ser protetora contra esta tipologia de cancro por privilegiar vários alimentos e nutrientes que, devido à sua capacidade anti-inflamatória e antioxidante, são fundamentais na prevenção de danos no ADN, para o normal controlo do ciclo celular e, por consequência, no atraso no desenvolvimento de várias formas de cancro. A dieta de indivíduos com elevada probabilidade de desenvolver CG deve ser melhorada, no sentido da prevenção (141), a DM, pela sua natureza, parece ser uma dieta indicada para o propósito em questão.

### Bebidas Alcoólicas

O WCRF e o AICR consideram que existe evidência robusta de que o consumo de álcool, em valores superiores a 45g/dia, aumente o risco de CG (9). Esta informação é presentemente suportada por estudos mais atuais, onde se conclui que o consumo diário superior a 50g culminará numa elevação do risco deste tipo de cancro (154,155). Segundo Kim e colaboradores (156), ingerir uma quantidade superior a 20g/dia de álcool em mulheres foi fortemente relacionado ao aumento do risco de CG. Há, no entanto, estudos como o de Choi e colaboradores (157) e o de Ma e colaboradores (158) a revelar que mesmo doses inferiores a 45g/dia aumentam o risco de CG.

Num estudo de coorte prospetivo foi aprofundada a relação entre o consumo de álcool e risco de adenocarcinoma da cárdia e não cárdia (159). Aqui foi encontrada dependência entre o elevado consumo de álcool (superior a 3 bebidas alcoólicas/dia) e o risco de adenocarcinoma gástrico, independentemente do tipo de bebida alcoólica ingerida (159). Contrariamente, num estudo caso-controlo que procurava a existência de associação entre a frequência de consumo de álcool e o risco de CG foram encontrados outros resultados (154). Foram consideradas três categorias de consumo: consumo leve de álcool ( $\leq 2,5$  vezes por semana para homens e  $\leq 0,6$  vezes por semana para mulheres); consumo moderado (consumo de álcool entre os valores para o leve e o excessivo); consumo excessivo ( $>7$  vezes por semana em homens e  $>3$  vezes por semana em mulheres) (154). Já as doses de álcool por ocasião foram agrupadas como  $<25$  g de álcool, 25-54,9g ou igual ou superior a 55g (designado “binge-drinking”). Os

consumidores mais frequentes de álcool e os *binge-drinking* foram grupos de maior risco para CG na população não infetada com *H. pylori* (154).

Numa outra revisão recente, que reúne a evidência epidemiológica da associação entre o consumo de álcool e tabaco e o risco de desenvolver cancro esófago-gástrico é referido que indivíduos fumadores e simultaneamente grandes consumidores de álcool têm um risco 2 vezes superior de CG, opostamente a indivíduos sem hábitos alcoólicos nem tabágicos (160,161). Estes resultados vão ao encontro dos obtidos na supracitada metanálise dos WCRF/AICR que concluiu que, entre os fumadores, os indivíduos com maior consumo de álcool viram aumentado o seu risco de CG em 85% quando comparados com os fumadores, que apresentavam menor consumo de álcool (RR=1,84; IC95%: 1,43-2,36). Em última instância, os não fumadores, mas grandes consumidores de álcool tinham um aumento de 23% do risco de CG (RR=1,23; IC95%: 1,03-1,46) (9).

Ainda em relação à metanálise dos WCRF/AICR na qual foram incluídos 30 estudos registou-se uma associação não linear dose-resposta (9). Houve um acréscimo significativo do risco de CG para valores de consumo de álcool superiores a 45g/dia (9). Verificou-se identicamente um aumento significativo do risco de CG nos homens com um incremento de 10 g/dia de etanol (RR=1,03; IC95%: 1,01-1,05) (9). Contrastando com isto, não existiu associação entre o consumo de álcool e o risco de CG em mulheres (RR=1,02; IC95%: 0,90- 1,15) (9). Os resultados foram consistentes para o CGC e para o CGNC (9).

Os mecanismos que estão na origem da referida associação baseiam-se em vários fatores. O acetaldeído, metabólito do álcool, é considerado carcinogénico para humanos, provocando danos no ADN e metaplasia do epitélio (162,163). As enzimas álcool desidrogenases convertem o etanol em acetaldeído que é posteriormente metabolizado em acetato pelas aldeído desidrogenases (164). Neste âmbito, a existência de polimorfismos nestas enzimas aumenta o risco de CG como sucede na população Asiática (159,165). O consumo de álcool promove ainda a produção de espécies reativas de oxigénio e de nitrogénio, causando stress oxidativo e, consequentemente, interferindo com o ADN (9).

Tendencialmente, os indivíduos alcoólicos têm hábitos alimentares pouco saudáveis e, por isso, défices nutricionais em micronutrientes considerados fulcrais para a atenuação dos danos causados pelo álcool (166). O défice em folato, muito comum em alcoólicos, tem influência na metilação do ADN (164,166). O folato circula no sangue sob a forma de 5- metiltetrahydrofolato, sendo utilizado na metilação do ADN (164,166). Se ocorrer uma mutação no gene da redutase do metiltetrahydrofolato, poderá daí advir

uma diminuição do 5-metiltetrahidrofolato circulante, terminando numa hipometilação que pode estar na origem da carcinogénese (164,166).

Considerando a literatura exemplificada e os mecanismos já conhecidos, parece confirmar-se a forte evidência de que provavelmente o consumo de álcool aumenta o risco de CG (9). Os estudos que não revelam esta associação são claramente a minoria, muito embora, como descrito anteriormente esta associação não tenha sido verificada num estudo prospetivo realizado recentemente (159).

### Alimentos preservados em sal

Em 2007, o sal e os produtos conservados em sal foram considerados fatores de risco para CG (167). No último relatório da WCRF/AICR foi reforçada esta ideia, apesar de serem poucos os estudos que abordam de modo direto esta temática (9). A maioria dos estudos dedica-se à associação entre a ingestão de sal e o CG e não ao consumo de alimentos preservados em sal. Neste contexto e, segundo os dados de um estudo ecológico realizado em 24 países, no qual foi avaliada a excreção de sódio urinário, observou-se que a média da excreção deste micronutriente estava consideravelmente relacionada com as taxas de mortalidade por CG (168).

Este aspeto foi ainda sustentado por uma revisão sistemática e metanálise dose-resposta, cujos resultados correlacionaram a ingestão excessiva de sal com uma elevação significativa do risco de CG (RR=1,11; IC 95%: 1,05-1,16) (94). Um maior consumo de alimentos com alto teor deste micronutriente foi, de idêntico modo, associado a um aumento do risco de CG (RR=1,55; IC95%: 1,17-2,05), tendo-se verificado uma variação de 12% na propensão para CG com o incremento de 5g/dia de sal (RR=1,12; IC95%: 1,02-1,23) (94).

De forma mais específica, abordando os vegetais preservados em sal, foi realizada uma metanálise (n=2701) na qual se constatou um aumento de 9% de risco de CG para um incremento de 20g/dia deste tipo de produto (RR=1,09; IC95%: 1,05-1,13) (9). Registou-se também uma mortalidade superior em 7% com este incremento, contanto que não estatisticamente significativo (RR=1,07; IC95%: 0,97-1,18) (9). Finalmente, uma ingestão mais elevada de vegetais conservados em sal aparenta ter conduzido à acrescida probabilidade de CG em duas outras metanálises (RR=1,27; IC95%: 1,09-1,49) e (RR=1,32; IC95%: 1,10-1,59) (169,170).

Ainda numa diferente metanálise dose-resposta (n=2110), não foi encontrada uma associação significativa ao risco em causa, incrementando em 20g/dia o consumo de peixe conservado em sal (RR=1,06 IC95%: 0,98-1,15) (9). Quando se justapôs a categoria de maior consumo com a de menor consumo de peixe conservado em sal

apurou-se um aumento do risco para a primeira (RR=1,15; IC95%: 1,01-1,31) (9). Em concordância com estes dados, D'Elia e colaboradores (169) detetaram um aumento significativo de 24% do risco de CG para indivíduos que consumiam elevadas quantidades de peixe conservado em sal (RR=1,24; IC95%: 1,03-1,50).

Prosseguindo-se com o consumo de vegetais e peixe conservados em sal, um estudo adicional não encontrou associações significativas com o risco de CG (171). Por seu lado, o incremento diário de 40g/dia de *pickles* de vegetais promoveu uma elevação de 15% do risco de CG (RR=1,15; IC95%: 1,07-1,23) (171). Este conjunto de produtos possuem elevado teor de sal, sabendo-se que uma elevada ingestão de sal potencia a inflamação, a atrofia da mucosa gástrica e a perda de células parietais, fomentando não só a transposição da barreira gastrointestinal por substâncias carcinogénicas, como também a colonização pela *H. pylori* (172–175). Um estudo realizado noutros animais mostrou que tanto a infeção por *H. pylori* como uma dieta com elevado teor de sal podem, de maneira independente, induzir gastrite atrófica e MIG (176). Um maior aporte deste micronutriente provoca um aumento da expressão da *cagA* em certas estirpes de *H. pylori* (172–174), promovendo o seu efeito carcinogénico (177). Resta, então, referir que nos métodos de preservação dos alimentos ocorre não só a adição de sal, mas igualmente a fermentação, processo que se relaciona com a formação endógena de nitrosaminas, que podem ser carcinogénicas (178).

Para terminar, Lin e colaboradores (179) sugeriram o uso de frigorífico como fator protetor para CG em alternativa à preservação em sal, salientando a importância deste fator para a diminuição das taxas de CG.

### Carne processada

Em 2015, a *International Agency for Research on Cancer* classificou as carnes processadas como carcinogénicas para humanos no que respeita ao cancro colorretal (147). São consideradas carnes processadas o bacon, fiambre, chouriço, presunto e qualquer outro tipo que seja exposta a processos como a fumagem, cura e salga (180).

Numa metanálise que contém estudos de coorte e estudos caso-controlo, foi encontrado um aumento significativo do risco de CG com o consumo de carnes processadas (RR=1,45; IC95%: 1,26-1,65) (181). De forma particular e em conformidade com o tipo de produto processado, os riscos foram os seguintes: salsichas (RR=1,33 IC95%: 1,16-1,52), fiambre (RR=1,44; IC95%: 1,00-2,06) e bacon (RR=1,37; IC95%: 1,17-1,61) (181). A metanálise dose resposta realizada pela WCRF/AICR que incluiu 3 estudos, verificou um risco 18% maior de CGNC, perante um consumo de 50g/dia de carne processada (RR=1,18; IC95%: 1,01-1,38) (9). Além do

mais, o grupo com maior ingestão deste tipo de produtos teve um aumento do risco de CGC de 27% comparativamente com o grupo de menor ingestão (RR=1,27; IC95%: 1,07-1,52) (9). Tais resultados não foram suportados pelo estudo de Rosato e colaboradores (182), posto que não foi verificada relação entre o risco de CG e o consumo de carnes processadas, quando comparado o grupo de maior consumo ( $\geq 50\text{g}/\text{dia}$ ) e de menor consumo ( $< 50\text{g}/\text{dia}$ ). Ao ser analisado o incremento de  $10\text{g}/\text{dia}$  de carnes processadas também não se obtiveram resultados significativos para a tendência de desenvolver CG (182).

Posteriormente, no contexto do StoP Project foram incluídos 22 estudos caso controlo para avaliar a associação entre o risco de CG e o consumo de vários tipos de carne (183). O projeto mencionado abarcou vários países da Ásia, América e Europa, inclusive Portugal (183). As carnes processadas foram correlacionadas com o aumento do risco de CG (OR:1,23; IC95%: 1,06-1,43) quando opostas a categoria de maior consumo ( $> 50\text{g}/\text{dia}$ ) com a de menor ( $< 25\text{g}/\text{dia}$ ) (183). Aquando da análise dose-resposta observou-se um aumento do risco para um consumo de  $50\text{g}/\text{dia}$  de carne processada (OR:1,38; IC95%: 1,28–1,49) (183). O mesmo aconteceu num outro estudo, mas apenas para o CGNC, no qual se encontrou elevada probabilidade de CG ao comparar, novamente, o grupo de maior consumo com o de menor consumo de carnes processadas (RR=1,57; IC95%: 1,37–1,81) (184). No entanto, importa evidenciar que esta metanálise tratou estudos que não foram ajustados ao fator major, a infeção por *H. pylori* (184). Não obstante, em ambas as análises dose-resposta anteriormente citadas houve um aumento do risco de CG com o consumo de  $50\text{g}/\text{dia}$  de carne processada (183,184), resultados estes que corroboram os resultados obtidos no relatório da WCRF/AICR (9).

Procurando clarificar a ligação aqui abordada, note-se que as carnes processadas têm elevadas concentrações de sal, nitratos, nitritos e ferro heme, sendo estes fatores cruciais para justificar o aumento do risco do tipo de cancro em análise (185,186). O consumo de produtos com elevado teor de sal, como já referido, pode causar dano diretamente na mucosa gástrica, originando gastrite, aumento da síntese de ADN e aumento da proliferação celular (57,176). Os nitritos e os nitratos, por seu lado, podem estar naturalmente presentes nos alimentos, mas podem também ser adicionados com o intuito de melhorar as suas características organoléticas e aumentar a preservação (147,187). Os nitratos são reduzidos a nitritos por uma bactéria presente no dorso da língua e, após este processo, os nitritos são convertidos em ácido nitroso e em espécies nitrosantes no estômago (188,189). Posteriormente, estas substâncias reagem com as aminas secundárias provenientes da carne dando origem à formação endógena de nitrosaminas, agentes mutagénicos supramencionados (189). Por sua vez, o ferro heme

influencia identicamente a formação endógena destes compostos, o que intensifica ainda mais os efeitos nocivos no processo carcinogénico (190). Por esta razão, na metanálise realizada por Song e colaboradores (187), sublinhou-se um aumento do risco de CG com o elevado aporte de nitritos e de nitrosaminas. No que respeita aos nitratos que estão naturalmente presentes nos alimentos, por contraste, verificou-se uma diminuição do risco de CG (187). Esta variação pode ser explicada por os nitratos estarem maioritariamente presentes em vegetais, os quais são, concomitantemente, fonte de fibra e antioxidantes, como a vitamina C, que parecem conferir proteção para este tipo de cancro (9,187).

Globalmente, as carnes processadas parecem ter um papel mais importante na carcinogénese gástrica do que propriamente a carne vermelha *per se*, como consequência da maior proporção de compostos nitrosos nas primeiras presente (181,191). Tendo por base o conhecimento científico atual, apesar da evidência de que o elevado consumo de carnes processadas aumenta o risco de CGNC ser limitada, estas aparentam, pelo menos, poder correlacionar-se com o referido efeito (9).

### Produtos animais grelhados ou assados

A elucidação na literatura é ainda escassa no que compete à relação entre risco de CG e consumo de produtos animais grelhados ou assados. Ainda assim, a WCRF/AICR realizou uma metanálise dose-resposta com 3 estudos na qual se encontrou uma associação positiva e significativa entre a elevada ingestão de peixe e carne grelhados e a mortalidade por CG, porém não houve associação com a incidência de CG (9).

No que diz respeito à carne, uma recente metanálise que estudou o efeito do consumo de carne sobre o risco de CG verificou que maior ingestão de carnes vermelhas estava associado a um aumento de 41% do risco de CG, tendo como comparação a categoria de menor consumo (184). Houve ainda um aumento do risco com o incremento de 100g diárias de carnes vermelhas (184). Estes dados são concordantes com os resultados do *StoP project* que também identificaram um aumento do risco de CG com o consumo deste tipo de carne (183). Por outro lado, as carnes brancas não foram correlacionadas com o aumento do risco de CG (184). As carnes brancas contendo menores concentrações de ferro heme, em relação às carnes vermelhas, não estão associadas à formação de compostos nitrosos (130,190,192).

Referentemente ao consumo de peixe e o risco de CG, Wu e colaboradores (193) concluíram que a conexão entre ambos não é clara, não tendo sido encontrada uma relação significativa entre uma elevada ingestão de peixe e uma propensão para CG. Porém, nesta metanálise os estudos elegidos tinham métodos díspares para a

contabilização da ingestão de peixe e não foram tidos em consideração os métodos de confeção, o que poderá ter condicionado os respetivos resultados (193).

A confeção dos produtos animais a elevadas temperaturas propicia a formação de aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, no entanto o tempo e a temperatura a que o produto animal é exposto parece ser relevante para a formação destes compostos (191,194,195). Explicitando, o contacto direto do produto animal com o calor promove a pirólise dos lípidos, o que leva à formação de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (194). Por sua vez, as aminas heterocíclicas resultam da reação entre a creatina ou creatinina, aminoácidos e sacáridos simples, na presença de temperaturas elevadas (194). As aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são agentes mutagénicos que podem causar alterações no ADN e naturalmente, com isto, aumentar o risco de cancro (9). A quantificação da ingestão de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos pode ser realizada através do marcador benzo[a]pirene (196), já tendo sido analisada a possível ligação entre os níveis deste marcador e o risco de CG, apesar da ausência de resultados significativos (196). Relativamente às aminas heterocíclicas, foi encontrada uma associação positiva e significativa apenas para o risco de CGC (196).

Deste modo, é importante compreender com que frequência os métodos de confeção são utilizados pela população. Com tal intuito, foi realizado um estudo com a coorte da *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* por forma a avaliar a frequência de utilização dos vários métodos de confeção com recurso a altas temperaturas (grelhar, fritar ou assar) (197). Ao passo que o uso destes métodos variou entre 15% na coorte de Itália e 49% na coorte da Holanda (197), o consumo de produtos animais fritos, grelhados ou assados oscilou de 12g/dia a 91g/dia (197).

Sintetizando, a evidência corrente é ainda restrita, em grande parte, pela carência de investigação sobre esta temática, o que não implica não ser sugestiva de que o consumo destes produtos aumente o risco de CG (9).

### Ingestão de fruta

Em último lugar, resta atentar na clarificação quanto à interdependência entre o consumo de fruta e o CG, que se mantém atualmente limitada, à imagem daquela acima explorada, mesmo que sendo indicativa de que um baixo consumo de fruta possa aumentar o risco desta patologia (9). Alguns estudos recomendam o aumento da ingestão de fruta na dieta como medida preventiva de CG por aparentemente reduzir o risco deste tipo de cancro (198–202), ainda que outro estudo revele a inexistência de associações significativas (203). Em 2015, a WCRF/AICR concretizou uma metanálise

com 24 estudos (n=4905), na qual se verificou que não houve correlação significativa entre o risco de CG e o consumo diário de 100g de fruta (RR=0,95; IC95%: 0,89-1,02) (9). Porém, uma baixa ingestão de fruta (<45g/dia) estava associada a um aumento do risco de CG, enquanto uma elevada ingestão de fruta (>140g/dia) promoveu um decréscimo do risco de CG (9).

A potencial proteção conferida pelo consumo de fruta parece dever-se à presença de fitoquímicos de que são exemplo os carotenoides e os flavonoides (204,205). O aumento da ingestão de flavonoides foi associado a uma redução do risco de CG (OR:0,76; IC95%: 0,65–0,89) (204). No estudo publicado em 2018 por Kim e colaboradores (205) o licopeno, um dos subtipos de carotenoides, promoveu uma diminuição do risco de CG (OR:0,60; IC95% 0,42-0,85), mesmo quando interferindo fatores adicionais como sejam a infeção por *H. pylori* (OR:0,61; IC95%: 0.42–0.90) e os hábitos tabágicos (OR:0,39; IC95%: 0,23–0,65). De idêntica maneira, um maior consumo de *ketchup* e de tomate, fontes de licopeno, foi associado a uma diminuição do risco de CG, tanto em homens como em mulheres (205). O licopeno parece estar envolvido na proteção contra o *stress* oxidativo e contra as alterações no ciclo celular, melhorando a resposta imune e desta forma, prevenindo a carcinogénese gástrica (205,206). Os flavonoides, por sua vez, podem conduzir à redução do risco de cancro por diversos mecanismos, mais especificamente, também pela proteção contra o dano oxidativo no ADN, contributo no bloqueio de processos cancerígenos, indução da apoptose e modulação da proliferação celular (207–210). Além disso, alguns flavonoides têm ainda efeitos antimicrobianos, inibindo o crescimento da *H. pylori* (211,212).

## Citrinos

A evidência científica atual sugere que os citrinos podem favorecer a diminuição do risco de CGC (9). Numa metanálise dose-resposta da WCRF/AICR com 3 estudos observou-se uma diminuição significativa do risco de CGC por 100g de citrinos consumidos por dia (RR=0,76; IC95%: 0,58-0,99) (9). Para o CGNC, opostamente, os resultados não foram significativos do ponto de vista estatístico (RR=1,04; IC95%: 0,94-1,16) (9). Estes estudos foram somente ajustados, à idade, sexo e hábitos tabágicos, mas não à infeção por *H. pylori* (9).

Baseando-se no trabalho de Bertuccio e colaboradores (213), conclui-se que os indivíduos que consumiam mais citrinos tendencialmente também tinham uma ingestão de fruta maior o que, segundo a evidência, parece ser protetor para o risco deste tipo de cancro. No estudo recente do StoP Project, foi avaliada a ingestão de citrinos e o

risco de CG (213). Foi avaliada a quantidade e a frequência de consumo de laranja, tangerina, toranja, limão e sumos de fruta com citrinos. A categoria de maior consumo (>7 porções de citrinos por semana) teve maior proteção quando comparada com a categoria de menor consumo (0 a 7 porções de citrinos por semana) (OR:0,81; IC95%: 0,74-0,89) (213). Bae e colaboradores (214) notaram, de forma idêntica, uma redução de 13% do risco de CGC com a ingestão de citrinos, embora sem ajuste à *H. pylori*.

A presença de vitamina C neste tipo de frutos deverá ser uma das condicionantes associadas à provável proteção para CG (215,216). Hoang e colaboradores (217) revelaram uma relação oposta se equiparada a categoria de maior ingestão de vitamina C ( $\geq 120,67$  mg/d) com a de menor (80,14 mg/d) (OR:0,64; IC95%: 0,46-0,88), porém este efeito protetor apenas foi observado em indivíduos não infetados com *H. pylori* (217). No caso de indivíduos positivos para a infeção por *H. pylori*, não se encontrou uma associação apreciável com a vitamina C (217). Em coerência, num ensaio clínico mais recente com *follow up* de 22,3 anos, a incidência de CG diminuiu significativamente em indivíduos seropositivos para *H. pylori* que realizaram suplementação vitamínica (250mg vitamina C e 100UI vitamina E), acoplada à terapêutica com amoxicilina, o que indica que a associação de suplementação vitamínica poderá ser interessante neste tipo de doentes (218). Também relevantemente, indivíduos com níveis plasmáticos de vitamina C considerados normais ( $>28\mu\text{mol/L}$ ) demonstraram uma redução de 27% no risco de adenocarcinoma gástrico, comparando com indivíduos com baixos níveis plasmáticos desta vitamina (219). No entanto, existe evidência subsequente que indica precisamente o contrário, não encontrando ligação entre os níveis de vitamina C plasmática e o risco de CG (220). Complementando esta heterogeneidade, no estudo EPIC-EURGAST, os níveis plasmáticos desta vitamina foram significativa e inversamente associados ao risco de CG, enquanto a ingestão de vitamina C não induziu a uma minoração do risco desta patologia (221). É conhecido que a vitamina C, agente redutor, protege a mucosa de danos resultantes do *stress* oxidativo, inibindo a síntese de nitrosaminas no estômago (222). Além da vitamina C, os citrinos contêm, ainda, uma elevada quantidade de compostos bioativos associados à proteção do ADN, regulação do crescimento celular e indução da apoptose (223), o que faz com que o seu consumo se apresente como potencial elemento protetor.

O suporte científico no que diz respeito a este fator alimentar não é consistente, dado que alguns estudos são contraditórios entre si, são pouco numerosos e os que existem têm algumas limitações de índole metodológica. Contudo, por mais que a evidência seja insuficiente, os dados atuais sugerem que os citrinos podem ter um papel na atenuação do risco de CGC (9).

## II) OBJETIVOS

Sendo escassa a literatura sobre a associação entre a MIG e os fatores alimentares e nutricionais, este estudo tem como objetivo geral avaliar a associação entre a adesão à DM e a presença e severidade de MIG.

São objetivos específicos:

- Correlacionar a idade, história familiar de CG, infeção por *H. pylori*, uso de omeprazol com a presença e severidade da MIG;
- Correlacionar o IMC e o perímetro da cintura com a presença e severidade da MIG;
- Avaliar a contribuição de fatores de estilo de vida (atividade física, tabagismo e hábitos alcoólicos) na presença e severidade da MIG;
- Correlacionar o consumo de alimentos que influenciam a carcinogénese gástrica (carnes processadas, fruta e vegetais) com a presença e severidade da MIG;
- Correlacionar a ingestão energética, de macronutrientes e de micronutrientes com a presença e severidade da MIG;
- Comparar a ingestão de ácido fólico, de ferro e de sódio com a DRI para estes nutrientes considerando a presença e severidade da MIG.

## III) MATERIAL E MÉTODOS

### População em estudo

Este estudo transversal foi realizado em 145 indivíduos no âmbito do programa ONCORISCO do Centro Clínico Champalimaud em Portugal. Este programa permite uma avaliação de risco e diagnóstico precoce de cancro, tendo em conta não só os aspetos clínicos, mas também fatores relacionados com o estilo de vida do indivíduo. Foram incluídos no estudo indivíduos submetidos a uma avaliação clínica, avaliação nutricional e a EDA de alta resolução com *narrow band imaging*. Os critérios de exclusão considerados foram a idade inferior a 18 anos e antecedentes pessoais de doença oncológica. Foram ainda excluídos indivíduos com pacemaker e gestantes, uma vez que são duas contraindicações para a realização de bioimpedância elétrica.

## Métodos e recolha de dados

A recolha de dados foi realizada entre julho de 2019 e novembro de 2020, após aprovação do estudo pela Comissão de Ética do Centro Clínico Champalimaud (Apêndice 2). Todos os participantes leram e assinaram previamente o consentimento informado, no qual foi assegurado o anonimato das respostas (Apêndice 3). Não houve qualquer incentivo ou remuneração para a participação no estudo.

Foi retirada do processo clínico informação referente à idade, antecedentes pessoais, antecedentes familiares de CG, infeção por *H. pylori* e utilização de omeprazol. Foram ainda recolhidos parâmetros antropométricos e dados relacionados com o estilo de vida como hábitos alimentares, adesão à DM, consumo de bebidas alcoólicas, tabagismo e atividade física.

## Caracterização dos hábitos alimentares dos participantes

- Questionário de frequência alimentar

Os hábitos alimentares foram avaliados recorrendo ao questionário de frequência alimentar (QFA) elaborado e validado para a população portuguesa por Lopes C, et al., do Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, no qual constam 86 alimentos de consumo corrente em Portugal (224,225). Este questionário quantificou a ingestão e a frequência de consumo de cada alimento. Para a obtenção do consumo alimentar, as frequências de consumo foram multiplicadas pela respetiva porção média padrão, em gramas, e por um fator de variação sazonal, no caso de alimentos sazonais. A conversão dos alimentos em nutrientes foi efetuada utilizando como base o programa informático *Food Processor Plus* (ESHA Research, Salem, Oregon), com informação nutricional de tabelas de composição dos alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América, adaptada a alimentos tipicamente portugueses.

- PREvención con Dieta MEDiterránea

O PREvención con Dieta MEDiterránea (PREDIMED) é uma ferramenta que avalia a adesão à DM (226). Esta ferramenta compreende 14 itens que integram os alimentos característicos da DM (consumo de vegetais, fruta, leguminosas, peixe, frutos

oleaginosos) e também alimentos não característicos (refrigerantes, produtos de pastelaria e confeitaria, carnes vermelhas e processadas).

No que respeita à pontuação, é atribuído 1 ponto por cada item que o indivíduo cumpre da DM. Como tal, a pontuação final varia entre 0 a 14 pontos, sendo que uma pontuação mais elevada está associada a uma maior adesão à DM.

## Caracterização do nível de atividade física dos participantes

A avaliação da intensidade, frequência e duração da atividade física e a avaliação dos hábitos sedentários foi realizada com recurso ao *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) *short version* (227,228). Este questionário quantifica a frequência e duração da atividade física moderada e da atividade física vigorosa, bem como o tempo despendido a caminhar e sentado.

## Caracterização da composição corporal dos participantes

Relativamente à avaliação da composição corporal, os parâmetros antropométricos foram recolhidos com a bioimpedância elétrica (Tanita SC-330). A avaliação por impedância bioelétrica permitiu recolher informações relativas ao peso, IMC, massa gorda (%), massa gorda (kg), massa muscular (kg), água (%) e gordura visceral. O perímetro da cintura foi medido pela linha umbilical com recurso a uma fita de perímetro com precisão de 0,1 cm.

## Classificação endoscópica da mucosa gástrica

A avaliação da MIG foi realizada com recurso à EDA de alta resolução com *narrow band imaging* (30). A mucosa foi classificada de acordo com o sistema EGGIM (34), com posterior confirmação da classificação pela anatomia patológica, através da análise das biópsias da mucosa gástrica, bem como deteção da presença de *H. pylori*. Os participantes foram classificados com MIG ligeira quando a pontuação EGGIM se situava entre 1-3 pontos; e com MIG severa quando a pontuação EGGIM era igual ou superior a 4 pontos.

## Análise estatística

Os dados foram analisados com o *software* estatístico SPSS versão 26.0 para Windows. Os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5%. Para a caracterização da amostra, utilizou-se a análise de frequências [n, (%)] para os dados qualitativos e o cálculo do mínimo, máximo, média e desvio padrão para os dados quantitativos. Para testar a normalidade dos dados, recorreu-se ao teste Shapiro-Wilk ( $n \leq 50$ ) ou o teste Kolmogorov-Smirnov ( $n > 50$ ).

Para estudar a associação entre duas variáveis qualitativas, foi utilizado o teste Qui-quadrado (quando os pressupostos de aplicabilidade se verificaram) ou o teste Exato de Fisher (quando os pressupostos de aplicabilidade do teste Qui-quadrado não se verificaram, no caso de uma tabela de contingência de duas linhas por duas colunas) ou o teste Qui-quadrado por simulação de Monte Carlo (quando os pressupostos de aplicabilidade do teste Qui-quadrado não se verificaram, no caso de uma tabela de contingência diferente de duas linhas por duas colunas).

Para averiguar sobre a associação entre existência de história familiar de CG, tabagismo, hábitos alcoólicos, uso de omeprazol e presença de *H. pylori* e a existência de MIG utilizou-se a regressão logística binária múltipla. Para estudar a associação entre a existência de história familiar de CG, tabagismo, hábitos alcoólicos, uso de omeprazol e presença de *H. pylori* e a severidade da MIG utilizou-se a regressão logística multinomial.

Recorreu-se ao modelo de regressão logística binária com o intuito de analisar a associação entre a adesão à DM e a presença de MIG, tendo sido considerada como variável dependente a presença/ausência de MIG e como variável independente a adesão à DM. Quando foi considerada a variável de adesão à DM com 3 categorias, foi necessário criar variáveis *dummy* por forma a que o modelo de regressão logística binária fosse interpretável.

Para comparar a ingestão energética, de macronutrientes, de micronutrientes e a ingestão de carnes processadas, de fruta e de frutas e vegetais, considerando a presença de MIG em função de todas estas, utilizou-se o teste t para duas amostras independentes, assim que confirmado o pressuposto de normalidade. Para a comparação dos *scores* de estilos de vida entre os pacientes que têm diagnóstico de MIG e os que não têm, utilizou-se o teste Mann-Whitney, dado que os pressupostos de normalidade não se verificaram.

## IV) RESULTADOS

- Características da amostra

A amostra foi constituída por 145 doentes, 60 do sexo masculino (41,4%) e 85 do sexo feminino (58,6%). A média de idades foi de  $57,4 \pm 10,7$  anos [23; 82]. Dos indivíduos da amostra, 47,6 % (n=69) não tinha MIG e 52,4% (n=76) tinha MIG, dos quais 27,6 % (n=40) tinha MIG ligeira e 24,8 % (n=36) tinha MIG severa (Tabela 1).

Tabela 1- Presença e severidade da Metaplasia Intestinal Gástrica

	<b>n=145</b>
<b>Sem metaplasia [n, (%)]</b>	69 (47,6)
<b>Com metaplasia [n, (%)]</b>	76 (52,4)
Metaplasia ligeira (1-3 pontos EGGIM) [n, (%)]	40 (27,6)
Metaplasia severa ( $\geq 4$ pontos EGGIM) [n, (%)]	36 (24,8)

Como apresentado na tabela 2, não foram identificados fatores de risco significativos para a presença de MIG nesta amostra. Porém, parece estar presente uma tendência para que, com o aumento da idade, se verifique um aumento do risco de MIG (OR: 1,03; IC 95%: 0,99-1,07). A presença de histórico familiar de CG em parentes de primeiro grau (OR: 2,48; IC 95%: 0,60-10,26), a infeção por *H. pylori* (OR: 1,87; IC 95%: 0,91-3,84) e o uso de omeprazol (OR: 0,78; IC95%: 0,33-1,87) não se associaram significativamente à presença de MIG.

Tabela 2- Associação entre possíveis fatores de risco e presença de metaplasia intestinal gástrica

	<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>História familiar</b>	NS	2,48 (0,6-10,26)
<b>Idade</b>	NS	1,03 (0,99 – 1,07)
<b>H. pylori</b>	NS	1,87 (0,91 – 3,84)
<b>Omeprazol</b>	NS	0,78 (0,33 – 1,87)

No que toca à severidade da MIG também não foram encontrados fatores de risco significativos, como é possível observar na tabela 3. Porém, para a MIG severa, os fatores de risco encontrados foram a idade (OR: 1,06; IC95%: 1,01-1,11) e história

familiar (OR: 0,14; IC95%: 0,03-0,62), revelando estes dados que, por cada ano adicional, a probabilidade de ter MIG aumenta em 6%. Por outro lado, a ausência de história familiar diminui a probabilidade de ter MIG em 86,2%, enquanto se for analisado o facto de possuir histórico familiar, a propensão para esta lesão aumenta 5,9 vezes (OR: 5,99; IC95%: 1,24-28,33).

Tabela 3- Associação entre possíveis fatores de risco e severidade da metaplasia intestinal gástrica

		<i>p</i>	<i>OR (IC 95%)</i>
<b>Metaplasia ligeira &lt; 4 pontos EGGIM</b>	Idade	NS	1
	História familiar	NS	
	H. pylori	NS	0,74 (0,32-1,73)
	Omeprazol	NS	1,26 (0,44-3,59)
<b>Metaplasia severa ≥ 4 pontos EGGIM</b>	Idade	0,023	1,06 (1,01-1,11)
	História familiar	0,010	0,14 (0,03 – 0,62)
	H. pylori	NS	0,44 (0,17 – 1,12)
	Omeprazol	NS	1,32 (0,43-4,01)

Categoria de referência: sem metaplasia.

EGGIM: *Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia*

- Parâmetros antropométricos

Os dados relativos às características antropométricas como o peso, IMC, massa gorda, massa muscular, gordura visceral e perímetro da cintura estão apresentados na tabela 4. Relativamente ao IMC, verificámos que mais de metade dos indivíduos com MIG (56,6%) tinham excesso ponderal, sendo que 38,2% (n=29) dos participantes eram pré-obesos e 18,4% (n=14) obesos. Mesmo assim, o IMC não foi identificado como um fator de risco significativo nem para a presença nem para a severidade da MIG.

O perímetro da cintura também não foi identificado como um fator de risco significativo para a presença de lesão nem para a MIG ligeira (OR: 0,98; IC 95%: 0,93-1,04) nem para a MIG severa (OR: 0,99; IC95%: 0,93-1,05), se bem que 76,3% (n=58) dos indivíduos com MIG tinham um perímetro da cintura considerado de risco cardiometabólico, ao passo que 44,7% (n=34) apresentavam risco cardiometabólico muito elevado.

Tabela 4- Parâmetros antropométricos na amostra em estudo

	<b>Sem metaplasia (n=69)</b>	<b>Com metaplasia (n=76)</b>	<b>p</b>
Peso (kg)	73,9 ± 13,9	71,9 ± 15,0	NS
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	25,8 ± 3,7	25,7 ± 3,9	NS
Massa gorda (kg)	22,5 ± 7,5	22,1 ± 7,1	NS
Massa muscular (kg)	48,9 ± 10,7	47,1 ± 11,1	NS
Gordura visceral	9,4 ± 3,9	9,7 ± 4,2	NS
Perímetro da cintura (cm) <sup>1</sup>	94,5 ± 12,5	93,4 ± 12,1	NS

Média ± DP (todos os valores)

<sup>1</sup> Classificação segundo os valores para perímetro da cintura da Organização Mundial de Saúde

- Estilo de vida e adesão à Dieta Mediterrânica

Os dados relativos ao estilo de vida como a adesão à DM, atividade física, tabagismo e hábitos alcoólicos em função da presença e da severidade da MIG são apresentados na tabela 5 e na tabela 6, respetivamente. Os scores de estilo de vida não se correlacionaram significativamente com a presença nem com a severidade da MIG.

No que respeita à adesão à DM, 22,1% (n=32) dos indivíduos da amostra apresentaram uma elevada pontuação neste parâmetro. Dos indivíduos com baixa adesão à DM, a maioria (60%) tinha MIG. A adesão à DM não se associou de modo significativo à presença de MIG e, no entanto, face à baixa adesão à DM, uma maior adesão à DM foi considerada um fator protetor para prevenir presença a lesão em estudo, tanto para a adesão moderada a esta dieta (OR=0,74; IC95%: 0,20-2,75), como para a adesão elevada (OR=0,67; IC95%: 0,16-2,82) (Tabela 5).

Tabela 5- Avaliação dos fatores de estilo de vida segundo a presença de metaplasia intestinal gástrica

	Sem metaplasia (n=69)	Com metaplasia (n=76)	p	OR (IC 95%)
<b>Adesão à Dieta Mediterrânica</b>			NS	
Baixa (0-5 pontos) [n (%)]	4 (5,8)	6 (7,9)		
Moderada (6-9 pontos) [n (%)]	49 (71)	54 (71,1)	NS <sup>1</sup>	0,74 (0,20-2,75)
Elevada (≥10 pontos) [n (%)]	16 (23,2)	16 (21)	NS <sup>1</sup>	0,67 (0,16-2,82)
<b>Nível de atividade física<sup>2</sup></b>			NS	
Atividade baixa [n (%)]	48 (69,6)	45 (59,2)		
Atividade moderada [n (%)]	18 (26,1)	28 (36,8)		
Atividade vigorosa [n (%)]	3 (4,3)	3 (3,9)		
<b>Fumadores [n (%)]</b>	18 (26,1)	16 (21,1)	NS	1,32 (0,56-3,12)
<b>Álcool [n (%)]<sup>3</sup></b>	10 (14,5)	12 (15,8)	NS	0,77 (0,29 – 2,02)

<sup>1</sup> Categoria de referência: baixa adesão à DM

<sup>2</sup> Resultados obtidos com o IPAQ

<sup>3</sup> Acima das recomendações da Direção Geral da Saúde.

Tabela 6- Avaliação dos fatores de estilo de vida segundo a severidade da metaplasia intestinal gástrica

	Metaplasia ligeira (n=40)	Metaplasia severa (n=36)
<b>Adesão à Dieta Mediterrânica</b>		
Baixa (0-5 pontos) [n (%)]	3 (7,5)	3 (8,4)
Moderada (6-9 pontos) [n (%)]	29 (72,5)	25 (69,4)
Elevada (≥10 pontos) [n (%)]	8 (20)	8 (22,2)
<b>Nível de atividade física<sup>1</sup></b>		
Atividade baixa [n (%)]	24 (60)	21 (58,3)
Atividade moderada [n (%)]	14 (35)	14 (38,9)
Atividade vigorosa [n (%)]	2 (5)	1 (2,8)
<b>Fumadores [n (%)]</b>	11 (27,5)	5 (13,9)
<b>Álcool [n (%)]<sup>2</sup></b>	7 (17,5)	5 (13,9)

<sup>1</sup> Resultados obtidos com o IPAQ

<sup>2</sup> Acima das recomendações da Direção Geral da Saúde.

A adesão à DM não se relacionou significativamente com a severidade da MIG, não obstante a não adesão à DM ter constituído, aparentemente, um fator de risco para a severidade da MIG, tanto para a MIG ligeira (OR: 1,32; IC 95%: 0,28-6,21) como para a MIG severa (OR: 1,48; IC 95%: (0,31-6,99) (Tabela 7). Não foram encontradas associações significativas para o consumo de tabaco, os hábitos alcoólicos ou a atividade física. Tendo como referência os indivíduos sem MIG, verificou-se que o álcool não se correlacionou consideravelmente com o risco de MIG ligeira (OR: 1,26; IC 95%: 0,42-3,84) nem de MIG severa (OR: 1,18; IC 95%: 0,34-4,11) nesta amostra. O tabaco, à semelhança do álcool, não se associou significativamente à severidade da MIG (OR: 0,51; IC 95%: 0,15-1,71).

Tabela 7- Associação entre a adesão à Dieta Mediterrânica e a severidade da metaplasia intestinal gástrica

		<b>p</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Metaplasia ligeira &lt; 4 pontos</b>	Adesão à Dieta	NS	1,32 (0,28 – 6,21)
	Mediterrânica <sup>1</sup>		
<b>Metaplasia severa ≥ 4 pontos</b>	Adesão à Dieta	NS	1,48 (0,31-6,99)
	Mediterrânica <sup>1</sup>		

Categoria de referência: sem metaplasia

<sup>1</sup> Para a presente análise foi considerada a categoria “baixa adesão à Dieta Mediterrânica”

No que confere ao cumprimento dos itens do PREDIMED não foram observadas diferenças significativas entre grupos. Não foram registadas disparidades significativas no cumprimento dos itens do PREDIMED quando considerada a severidade da MIG, com exceção do item que avaliava o consumo de fruta (p= 0,004; IC 95%: 0,002-0,005). Aqui, existiu diferença no sentido do cumprimento da recomendação (consumo ≥ 3 porções de fruta/dia) nos indivíduos que tinham MIG severa.

- Avaliação da ingestão alimentar e nutricional

Uma vez mais, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos no que respeita ao consumo de carnes processadas, fruta e vegetais (Tabela 8).

Tabela 8- Consumo de carnes processadas, fruta e vegetais

	<b>Sem metaplasia (n=69)</b>	<b>Com metaplasia (n=76)</b>	<b>p</b>
<b>Carnes processadas (g/dia)</b>	8,8 ± 14,1	9,9 ± 14,7	NS
<b>Fruta total (g/dia)</b>	376,9 ± 264,7	338,7 ± 175,5	NS
<b>Frutas e vegetais (g/dia)</b>	841,2 ± 422,3	783,5 ± 316,8	NS

Média ± DP (todos os valores)

Não foram encontradas variações significativas entre grupos para a ingestão energética, de macronutrientes, vitamina C e sódio (Tabela 9). Por sua vez, para a ingestão de folato, o grupo sem MIG apresentou valores significativamente superiores para este nutriente por oposição ao grupo com lesão. A maioria dos indivíduos com MIG (77,6%), tinha uma ingestão de folato inferior às *Dietary Reference Intakes* (DRI), tendo sido registado um consumo de folato significativamente inferior à DRI neste mesmo grupo ( $t_{75} = -6,237$ ;  $p=0,000$ ). Em concordância, quando considerada a severidade da MIG verificou-se que ambos os indivíduos, com MIG ligeira ( $t_{39} = -5,706$ ;  $p=0,000$ ) e MIG severa ( $t_{35} = -3,388$ ;  $p=0,002$ ), consumiam valores significativamente menores de folato do que a DRI.

A ingestão de ferro foi significativamente superior no grupo sem MIG. Contudo, para o ferro não se detetaram diferenças significativas quando equiparadas a ingestão de ferro com a DRI, independentemente da existência de MIG ( $\chi^2=0,263$ ;  $p=0,608$ ) e da extensão da mesma ( $p=0,696$ ; IC 95%: 0,687- 0,705).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre grupos para a ingestão de sódio. Todavia, parece poder denotar-se uma tendência para que o grupo com MIG tenha tido uma ingestão inferior de sódio por contraste ao grupo sem MIG. Adicionalmente, os dados apontaram para que o grupo com a lesão em causa fosse mais cumpridor da DRI de sódio. Foi observada uma associação significativa entre o cumprimento da DRI de sódio e a severidade da metaplasia ( $p= 0,049$ ; IC 95%: 0,044-

0,053), o que significa que os doentes com MIG mais severa cumpriram melhor a DRI para este micronutriente.

Tabela 9- Ingestão nutricional segundo presença de metaplasia intestinal gástrica

	<b>Sem metaplasia (n=69)</b>	<b>Com Metaplasia (n=76)</b>	<b>P<sup>1</sup></b>
Energia (kcal)	2228 ± 627	2019 ± 673	NS
Proteína (g)	101,6 ± 31,7	93,9 ± 34,7	NS
Glícidos (g)	248,8 ± 81,2	224,3 ± 80,7	NS
Lípidos (g)	92,5 ± 34,9	82,0 ± 32,2	NS
Álcool (g)	7,4 ± 9,2	8,2 ± 11,9	NS
Vitamina C (mg)	180,6 ± 94,6	156,5 ± 66,7	NS
Folato (µg)	375,7 ± 129,2	325,3 ± 104,4	0,010
Ferro (mg)	16,2 ± 5,1	14,3 ± 4,5	0,017
Sódio (mg) <sup>2</sup>	2046,3 ± 737,9	1915,8 ± 880,7	NS
Sódio (mg) <sup>3</sup>	3472,8 ± 1050,7	3273,9 ± 1082,5	NS

<sup>1</sup>O valor de *P* resulta do teste *t* de *student*

<sup>2</sup>Sódio intrínseco

<sup>3</sup>Estimativa do sódio intrínseco aos alimentos + sódio adicionado

## V) DISCUSSÃO

No presente estudo foi avaliada a associação entre a adesão à DM e a presença e severidade da MIG. Os nossos dados revelaram que indivíduos com MIG tinham tendencialmente uma menor adesão à DM, indicando assim uma possível associação entre esta lesão e um padrão alimentar que não cumpre as recomendações mediterrânicas. Relativamente à ingestão nutricional, verificou-se que os indivíduos com MIG apresentaram uma ingestão de folato significativamente inferior à dos indivíduos sem MIG como também à DRI para este micronutriente.

Em relação às características da amostra, não foi encontrada associação significativa entre a idade e a presença de MIG, ainda que tenhamos observado uma tendência para que indivíduos de idade superior tivessem uma aumentada prevalência desta lesão. A relação entre a idade e a MIG já tinha sido estabelecida noutras situações como no estudo transversal de Tan e colaboradores, no qual a idade foi claramente

associada à presença MIG (37). Por seu lado, outro estudo encontrou também associação entre a idade e a presença de metaplasia intestinal no corpo gástrico (42). A idade mais avançada está, por definição, interligada a uma exposição mais prolongada a fatores de risco que podem originar MIG. Além disso, esta lesão evolui gradualmente ao longo da vida, o que pode fazer com que o avanço da idade possa acarretar um aumento na sua extensão. Referente à *H. pylori*, nesta amostra, a sua presença não se associou significativamente ao risco de MIG. Ao contrário destes dados, a literatura indica que a presença prolongada de *H. pylori* é um fator major para o surgimento de lesões gástricas pré-cancerígenas (47,229) e para CG (230). Contudo, nem todos os indivíduos que têm *H.pylori* sofrem lesões gástricas, uma vez que as consequências da infeção dependem da exposição prolongada à bactéria, bem como de outros fatores simultâneos, de que é prova a presença de *cagA* (105,231). Além disso, a nossa amostra é de reduzida dimensão, razão pela qual pode não ter sido possível correlacionar as duas variáveis. Já a história familiar de CG, em parentes de primeiro grau, constituiu um fator de risco para a severidade de MIG nesta amostra. A evidência científica corrobora este resultado, visto que mostra uma ligação clara entre estes dois fatores. Um estudo transversal recente concluiu que o risco de lesões precursoras de CG é superior quando a mãe tem história de CG (232). Esta associação prende-se, essencialmente, com o contágio de *H. pylori* no ambiente familiar, em particular no contacto dos pais com a criança no período pós-natal e na infância (50). Finalmente, pode ainda existir um padrão herdado na resposta à *H. pylori* resultante de fatores genéticos que sejam possíveis mediadores imunitários (233).

Na avaliação dos parâmetros antropométricos verificámos que 56,6% dos indivíduos com esta lesão pré-cancerígena tinham excesso ponderal e que 76,3% possuíam valores de perímetro da cintura superiores ao recomendado para o sexo. O excesso de adiposidade, aferido pelo IMC, é considerado pela WCRF/AICR como um fator de risco para CG (9). Kim e colaboradores concluíram, com o seu estudo de coorte, que o aumento do risco de MIG foi promovido pela obesidade (54). Num outro contexto, confirmou-se também a relação entre o IMC e o risco de MIG da cárdia (117). No que compete ao perímetro da cintura, não existem dados que interliguem este parâmetro antropométrico ao risco de MIG. No entanto, um estudo recente de coorte alargado revelou que o perímetro da cintura se encontra positivamente associado ao risco de CG da cárdia em homens (121). É ainda de referir que o perímetro da cintura e o IMC elevados, por norma, se relacionam com a inatividade física e hábitos alimentares desadequados que podem provocar inflamação da mucosa gástrica.

Quanto ao estilo de vida, foram avaliados a atividade física, hábitos tabágicos, consumo de álcool e adesão à DM. A análise descritiva permitiu compreender que 64%

dos indivíduos da amostra tinham um baixo nível de atividade física, muito embora a atividade física não se tenha associado significativamente à propensão para MIG. Este resultado vai ao encontro da evidência científica atual que não considera que a atividade física seja um fator de risco para CG (9). Mencionando agora o tabaco e o álcool, os indivíduos da amostra não tinham hábitos marcados, não tendo sido, assim, encontrada correlação estatística. Contrariamente, um estudo transversal recente suportou a presença de hábitos tabágicos como propiciadora de superior risco de MIG (37). Além do mais, em indivíduos com *H. pylori*, o tabaco foi considerado como agravante do risco de MIG nos mesmos (68), o que foi confirmado por Peleteiro e colaboradores que demonstraram que indivíduos com *H. pylori* mais virulentas e que sempre foram fumadores têm um risco aumentado de MIG (47).

Focando no impacto da dieta na MIG, poucos estudos foram realizados, sendo que nenhum deles se centrou na DM. Porém, a literatura aponta para um efeito preventivo das frutas e dos vegetais na progressão dos fenómenos gástricos pré-cancerígenos em doentes infetados com *H. pylori* (68). O consumo de carne foi, de semelhante modo, apontado como um fator importante na progressão da MIG (69). Inúmeros estudos têm indicado a DM como uma dieta interessante para prevenção de CG (11,149,150,234), o que faz com que possa também ser uma aliada na prevenção da MIG. Na amostra da presente investigação, a adesão à DM não se associou significativamente à presença nem à severidade da lesão supracitada, se bem que dos indivíduos com baixa adesão à DM, 60% tinha MIG. Ainda referente à DM e ao risco de CG, num estudo de coorte alargado, uma maior adesão à DM levou a uma redução dos riscos de CGC e CGNC (150). O mesmo se verificou noutro estudo de coorte prospetivo, no qual a adoção desta dieta se associou a uma redução do risco de CG (11). Tendo isto em consideração, os benefícios da DM têm sido crescentemente comprovados como tendo potencial para a prevenção de CG, pelas características deste padrão alimentar e, em especial, pelo elevado teor em antioxidantes (149). Na nossa amostra, quando se comparou a pontuação nos itens do PREDIMED não se observaram diferenças significativas entre grupos com e sem lesão, exceto no item que avalia o consumo de fruta. Os indivíduos com MIG mais severa cumpriam significativamente mais este item (consumo  $\geq 3$  porções de fruta/dia), se comparados com os outros grupos. Este resultado é um aparente paradoxo, uma vez que contrasta com o suporte científico atual, não obstante poder ser justificado por uma alteração dos hábitos alimentares após o diagnóstico de MIG, no sentido da melhoria dos mesmos, como por vezes sucede após o diagnóstico de algumas patologias (235,236). Contudo, registou-se igualmente uma tendência para um consumo médio diário superior de frutas e de frutas e vegetais em indivíduos sem MIG e um consumo superior de carnes processadas em indivíduos com MIG, no entanto

não foi significativo. Num estudo transversal realizado com indivíduos com MIG, não se encontraram diferenças significativas, entre grupos que tinham ou não desenvolvido esta alteração da mucosa gástrica, no consumo de vegetais e carnes processadas, não descurando a ingestão diária de fruta ter-se comportado como fator positivamente associado à MIG (237). Por outro lado, um estudo distinto sugeriu que o acréscimo no consumo de frutas e vegetais poderia inibir o aparecimento de alguns casos de MIG (238). Em relação ao CG, uma revisão sistemática e metanálise concluiu, em último lugar, que uma elevada proporção de casos da patologia poderia ter sido atenuada com um consumo de frutas e vegetais de 300g e 400g diárias, respetivamente (198).

Relativamente à ingestão nutricional, não se verificaram diferenças significativas nos macronutrientes ingeridos entre os distintos grupos. Todavia, foram encontradas disparidades significativas nos casos da ingestão de folato e de ferro. Os indivíduos com MIG apresentavam um consumo significativamente inferior de folato por oposição aos indivíduos sem MIG. É de realçar que a ingestão média de folato no grupo com MIG foi também significativamente inferior à DRI para este nutriente. A possível presença de sintomatologia gástrica como a dispepsia, influenciada pela ingestão de cereais, leguminosas e vegetais pode contribuir para a reduzida ingestão de folato nestes indivíduos. Atualmente não existem estudos que avaliem a ingestão de folato em indivíduos com MIG, embora uma incrementada ingestão de folato tenha, recentemente, sido associada a menor risco de CG (239). Além disso, é necessário considerar que quando existe uma ingestão inferior à DRI poderá, consecutivamente, existir um défice sérico deste nutriente. Ainda assim, um estudo de coorte alargado não encontrou evidência para o envolvimento do folato na carcinogénese gástrica (240). Contrariamente, uma investigação posterior revelou a existência de associação entre os baixos níveis séricos de ácido fólico e o aumento da probabilidade de CG e de fenótipos mais invasivos deste cancro (241). Ao ter em linha de consideração estes dados e o facto de o folato poder mediar a carcinogénese, através do seu papel determinante na metilação do DNA (242), seria interessante que no futuro pudesse ser avaliado o nível sérico deste nutriente em indivíduos com MIG, com o propósito de compreender se a introdução de suplementação de folato se coaduna em indivíduos com MIG mais extensa. Tal como a ingestão de folato, a ingestão de ferro também foi significativamente superior em indivíduos sem MIG. Mais uma vez, não existem estudos que abordem a ingestão de ferro e o seu efeito sobre a formação ou progressão de MIG, ainda que a deficiência de ferro se tenha associado ao aumento de vários tipos de cancro do trato gastrointestinal (243). Na literatura, o envolvimento da ingestão de ferro na carcinogénese gástrica não tem ainda consistente elucidação (244,245). Adicionalmente, é de considerar que presença de *H. pylori* é um fator de risco para

anemia por deficiência de ferro e, é sabido que a presença de *H.pylori* é frequente em indivíduos com MIG (246). Tendo em conta este aspeto e o facto de nesta amostra estes indivíduos consumirem menos ferro do que os indivíduos sem MIG, é essencial que haja uma monitorização dos níveis séricos de hemoglobina, ferro e ferritina, principalmente em indivíduos com MIG que não tiveram sucesso na erradicação da *H. pylori*. Isto porque a deficiência de ferro poderá fomentar uma resposta inflamatória mais exacerbada à *H.pylori* e conseqüentemente uma agravação da lesão (247). Quanto à ingestão de sódio, apesar de não existirem diferenças significativas entre grupos no que respeita às médias de consumo deste micronutriente, verificou-se que, ao contrário do esperado, os indivíduos com MIG severa cumpriram significativamente a DRI de sódio, quando comparados com os outros grupos. Apesar disto, é de salientar que não foi tido em conta o sódio de adição, pela dificuldade da sua aferição. Apesar de diferir na metodologia, este resultado contrasta com o estudo de Song e colaboradores, que se debruçaram sobre a excreção de sódio na urina de 24 horas, concluindo desta análise que uma acrescida ingestão de sódio estava associada ao aumento do risco de MIG (248). O *EURONUT-intestinal metaplasia study group* demonstrou que o rácio Na/K estava aumentado em indivíduos com MIG (56). Um outro estudo transversal verificou ainda um superior risco de desenvolver gastrite atrófica em indivíduos com o hábito de consumir comida tradicional japonesa, como o miso, um produto com elevado teor de sódio (249). Desta maneira, o resultado na nossa amostra pode justificar-se com o facto de ter existido um ajuste, acima referido, na dieta devido à evolução e severidade da MIG. Poderá ainda justificar-se pelo método de aferição da ingestão de sódio não ser o mais adequado, pelo que em estudos futuros dever-se-á recorrer à excreção de sódio na urina de 24 horas, para corroboração dos resultados obtidos com a ingestão de sódio.

Finalmente, seria benéfico avaliar a evolução dos hábitos alimentares em indivíduos com MIG após conhecimento do diagnóstico, já que esta é uma condição que pode ter anos de evolução, o que permite um ajuste dos hábitos ao longo do tempo, o que dificulta a clarificação da influência destes fatores sobre a MIG. O presente estudo teve algumas limitações, particularmente, o facto da recolha de dados ter sido condicionada pelo COVID-19 e, com isso, a amostra não ter uma dimensão maior, o que viabilizaria uma melhor clarificação das associações aqui analisadas. Além disso, tratando-se de um estudo transversal, não possibilita a realização de inferências causais, permitindo apenas levantar hipóteses. Esta é uma temática muito pouco estudada, o que atribui às hipóteses levantadas por este estudo o estabelecimento de algumas orientações para investigações futuras.

## VI) CONSIDERAÇÕES FINAIS

A nutrição é transversal a todo o processo oncológico, desde a prevenção até à prevenção da recidiva, pelo que, desde logo, é crucial que o foco esteja na prevenção primária, passando pela mudança de comportamentos.

Esta investigação teve como intuito compreender a associação entre a adesão à DM e a presença e severidade de MIG, tendo sido possível concluir que poderá existir um benefício na adoção deste padrão alimentar para a prevenção deste tipo de lesão. Adicionalmente foi-nos possível verificar que os indivíduos com MIG, grupo de risco para CG, apresentaram uma ingestão de folato inferior à DRI. Este fator alerta-nos para a importância da monitorização do consumo de folato e respetivo nível sérico deste nutriente, na perspetiva de diagnosticar e suprir o défice, considerando o seu possível impacto no processo carcinogénico.

Por estas razões e por a MIG ser uma lesão pré-cancerígena que se prolonga durante anos e, na maioria dos casos, assintomática, é importante que exista uma deteção e diagnóstico precoces das lesões pré-cancerígenas gástricas. A evidência indica-nos que, além da erradicação da *H. pylori*, fatores de risco modificáveis podem ser determinantes na origem da carcinogénese gástrica. A adoção de um estilo de vida mais saudável pode diminuir o risco de CG até em indivíduos com elevada propensão genética. Assim é crucial que a intervenção nutricional esteja incluída em programas de avaliação de risco e diagnóstico precoce, com vista à atuação para modular fatores relacionados com o estilo de vida.

Por último, os estudos que associam fatores nutricionais à prevenção da MIG são escassos, no entanto são imprescindíveis, já que esta se trata de uma lesão pré-cancerígena e, conseqüentemente, de uma fase de prevenção primária. Respeitante à interligação entre a nutrição e o CG, continuam a ser necessários mais estudos, já que os existentes se orientam, essencialmente, para as carnes processadas, sal e bebidas alcoólicas. Existem outros fatores, como os aqui visados, que poderão estar consideravelmente envolvidos na carcinogénese gástrica e que merecem um estudo mais aprofundado. Deveria ainda procurar-se uma separação mais clara entre os fatores de risco associados ao CGC e fatores de risco associados ao CGNC uma vez que são biologicamente distintos, de maneira que os fatores de risco podem ser diferentes.

## VII) REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giroux V, Rustgi AK. Metaplasia: Tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(10):594–604.
2. Nardone G, Compare D, Rocco A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract. *Lancet Gastroenterol Hepato*]. 2017;2(4):298–312.
3. Roth GA, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392(10159):1736–88.
4. Collaboration GB of DC. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018;3(4):524–48.
5. GLOBOCAN: Cancer incidence and Mortality worldwide in 2018 [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>
6. Instituto Nacional de Estatística. Causas de Morte 2018 [Internet]. 2020. Available from: [https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine\\_destaques&DESTAQUES\\_dest\\_boui=399595079&DESTAQUESmodo=2](https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUES_dest_boui=399595079&DESTAQUESmodo=2)
7. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and Cancer: A Global Perspective. Continuous Update Project Expert Report 2018 [Internet]. 2018. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer>.
8. Song, Mingyang; Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among whites in the United States. *JAMA Oncol*. 2016;2(9):1154–61.
9. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Diet, Nutrition, Physical Activity and stomach cancer [Internet]. 2016. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Stomach-cancer-report.pdf>
10. Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of

- adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;92(5):1189–96.
11. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bas Bueno-de-Mesquita H, Palli D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(2):381–90.
  12. Slack JMW, Tosh D. Transdifferentiation and metaplasia - Switching cell types. *Curr Opin Genet Dev.* 2001;11(5):581–6.
  13. Amieva M, Peek R. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced Gastric Cancer. *Gastroenterology.* 2016;150(1):64–78.
  14. Jensen F, Pedersen L, Drewes AM, Sorensen HT, Jensen PF. Incidence of Adenocarcinoma among Patients with Barrett's Esophagus. *N Engl J Med.* 2015;365(15):687–96.
  15. Leung WK, Lin SR, Ching JYL, To KF, Ng EKW, Chan FKL, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: Results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut.* 2004;53(9):1244–9.
  16. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: Current understanding. *World J Gastrointest Oncol.* 2019;11(9):665–78.
  17. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, Gawron AJ, Morgan DR, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia—Epidemiology and Risk Factors. *Gastroenterology.* 2020;158(3):732-744.e16.
  18. Craanen ME, Dekker W, Blok P, Ferwerda J, Tytgat GNJ. Intestinal metaplasia and *Helicobacter pylori*: An endoscopic bioptic study of the gastric antrum. *Gut.* 1992;33(1):16–20.
  19. Gomez JM, Wang AY. Gastric intestinal metaplasia and early gastric cancer in the West: A changing paradigm. *Gastroenterol Hepatol.* 2014;10(6):369–78.
  20. Li HY, Dai J, Xue HB, Zhao YJ, Chen XY, Gao YJ, et al. Application of magnifying endoscopy with narrow-band imaging in diagnosing gastric lesions: A prospective study. *Gastrointest Endosc.* 2012;76(6):1124–32.
  21. Dixon, MF; Guenta, 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(10):1161–

- 81.
22. Rugge M, Genta RM. Staging and grading of chronic gastritis. *Hum Pathol*. 2005;36(3):228–33.
  23. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: A tutorial. *Dig Liver Dis*. 2008;40(8):650–8.
  24. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, 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(7):1150–8.
  25. Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al. Gastritis staging in clinical practice: The OLGA staging system. *Gut*. 2007;56(5):631–6.
  26. 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(4):579–87.
  27. Lee JY, Kim N, Lee HS, Oh JC, Kwon YH, Choi YJ, et al. Correlations Among Endoscopic, Histologic and Serologic Diagnoses for the Assessment of Atrophic Gastritis. *J Cancer Prev*. 2014;19(1):47–55.
  28. Kook YKM, Jong SC, Lee Y, Gyoo C, Jungnam K, Il J, et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high- - risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter*. 2017;22(6):1–6.
  29. Banks M, Graham D, Jansen M, Gotoda T, Coda S, Di Pietro M, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut*. 2019;68(9):1545–75.
  30. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. *Endoscopy*. 2016;48(8):783.
  31. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 2006;38:819–24.
  32. Wei N, Shrestha SM SR. Markers of gastric intestinal metaplasia under digital

- chromoendoscopy: systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020;
33. Capelle LG, Haringsma J, De Vries AC, Steyerberg EW, Biermann K, Van Dekken H, et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2010;55(12):3442–8.
  34. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, Castro R, Libânio D, Galli G, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): A multicenter validation study. *Endoscopy*. 2019;51(6):515–21.
  35. Marcos P, Gonçalves GB-, Libânio D, Pita I, Castro R, Sá I, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: can we replace histology assessment also in the West? *BMJ*. 2020;0:1–7.
  36. Walker MM. Is intestinal metaplasia of the stomach reversible? *Gut*. 2003;52(1):1–4.
  37. Tan MC, Mallepally N, Liu Y, El-Serag HB, Thrift AP. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Gastric Intestinal Metaplasia Among US Veterans. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(3):381–7.
  38. Sakaki N, Kozawa H, Egawa N, Tu Y, Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther Suppl*. 2002;16(2):198–203.
  39. Wong BCY, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* Eradication to Prevent Gastric Cancer in a High-Risk Region of China: A Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc*. 2004;291(2):187–94.
  40. Sozzi, M; Valentini, M; Figura, N; De Paoli, P; Tedeschi, RM; Gloghini, A; Serraino, D; Poletti, M; Carbone A. Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in *Helicobacter pylori* Infection: The role of CagA status. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(3):375–9.
  41. Oh S, Kim N, Yoon H, Choi YJ, Lee JY, Park KJ, et al. Risk Factors of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia in First-Degree Relatives of Gastric Cancer Patients Compared with Age-Sex Matched Controls. *J Cancer Prev*. 2013;18(3):276–276.
  42. Kim N, Park YS, Cho S II, Lee HS, Choe G, Kim IW, et al. Prevalence and risk

- factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia in a Korean population Without significant gastroduodenal disease. *Helicobacter*. 2008;13(4):245–55.
43. Rokkas T, Pistoras D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: A systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007;12(SUPPL. 2):32–8.
  44. Wang J, Xu L, Shi R, Huang X, Li SWH, Huang Z, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after *Helicobacter pylori* eradication: A Meta-analysis. *Digestion*. 2011;83(4):253–60.
  45. Lahner E, Zagari RM, Zullo A, Di Sabatino A, Meggio A, Cesaro P, et al. Chronic atrophic gastritis: Natural history, diagnosis and therapeutic management. A position paper by the Italian Society of Hospital Gastroenterologists and Digestive Endoscopists [AIGO], the Italian Society of Digestive Endoscopy [SIED], the Italian So. Dig Liver Dis. 2019;51(12):1621–32.
  46. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical implications. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(3):493–8.
  47. Peleteiro B, Lunet N, Figueiredo C, Carneiro F, David L, Barros H. Smoking, *Helicobacter pylori* virulence, and type of intestinal metaplasia in Portuguese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(2):322–6.
  48. Judd P. The ECP-EURONUT intestinal metaplasia study-lifestyle and dietary data. *Eur J Cancer Prev*. 1994;3(2):81–7.
  49. Meining, A; Hackelsberger, A; Daenecke, C; Stolte, M; Bayerdörffer, E; Ochsenkühn T. Increased cell proliferation of the gastric mucosa in first-degree relatives of gastric carcinoma patients. *Cancer*. 1998;83:876–81.
  50. Chang YW, Han YS, Lee DK, Kim HJ, Lim HS, Moon JS, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection among offspring or siblings of gastric cancer patients. *Int J Cancer*. 2002;101(5):469–74.
  51. ElOmar EM, Oien K, Murray LS, ElNujumi A, Wirz A, Gillen D, et al. Increased prevalence of precancerous changes in relatives of gastric cancer patients: Critical role of *H. pylori*. *Gastroenterology*. 2000;118(1):22–30.
  52. Kneller RW, Chang Y, Liu D, Zhang L, Zhao L, Xu G, et al. Cigarette Smoking and Other Risk Factors for Progression of Precancerous Stomach Lesions. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(16):1261–6.

53. Tatsugami M, Ito M, Tanaka S, Yoshihara M, Matsui H, Haruma K, et al. Bile acid promotes intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(11):2101–7.
54. Kim K, Chang Y, Ahn J, Yang HJ, Jung JY, Kim S, et al. Body mass index and risk of intestinal metaplasia: A cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2019;28(4):789–97.
55. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, et al. High salt intake is associated with atrophic gastritis with intestinal metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(7):1133–8.
56. Group E-E-IS. ECP-EURONUT-Intestinal Metaplasia Study: urinary and gastric juice analyses. *Eur J Cancer Prev.* 1994;3:413–8.
57. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res.* 1999;59(19):4823–8.
58. Singh K, Gandhi S, Batool R. A case-control study of the association between vitamin D levels and gastric incomplete intestinal metaplasia. *Nutrients.* 2018;10(5):1–9.
59. Vyas N, Companioni RC, Tiba M, Alkhawam H, Catalano C, Sogomonian R, et al. Association between serum vitamin D levels and gastric cancer: A retrospective chart analysis. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8(9):688.
60. Leung HWC, Muo CH, Liu CF, Chan ALF. Vitamin D3 intake dose and common cancer: A population-based case control study in a Chinese population. *J Cancer.* 2016;7(14):2028–34.
61. Nasser SC, Slim M, Nassif JG, Nasser SM. Influence of proton pump inhibitors on gastritis diagnosis and pathologic gastric changes. *World J Gastroenterol.* 2015;21(15):4599–606.
62. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;12:1–42.
63. Martínez-González MÁ, Sánchez-Villegas A. The emerging role of Mediterranean diets in cardiovascular epidemiology: Monounsaturated fats, olive oil, red wine or the whole pattern? *Eur J Epidemiol.* 2004;19(1):9–13.

64. Direção-Geral da Saúde. Padrão Alimentar Mediterrânico: Promotor de Saúde. [Internet]. 2016 [cited 2020 Feb 4]. Available from: [https://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wpcontent/files\\_mf/1455296179PadrãoAlimentarMediterrânico\\_Promotordesaúde.pdf](https://www.alimentacaosaudavel.dgs.pt/activeapp/wpcontent/files_mf/1455296179PadrãoAlimentarMediterrânico_Promotordesaúde.pdf)
65. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Cancer Med.* 2015;4(12):1933–47.
66. Davis C, Bryan J, Hodgson J, Murphy K. Definition of the mediterranean diet: A literature review. *Nutrients.* 2015;7(11):9139–53.
67. Giacosa A, Filiberti R, Visconti P, Puntoni R. Mediterranean diet and digestive precancerous lesions. *Eur J Cancer Prev.* 1993;2(2):17–26.
68. Russo A, Maconi G, Spinelli P, Di Felice G, Eboli M, Andreola S, et al. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in H. Pylori - Positive subjects. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(5):1402–8.
69. Hsiung HY, Fann JCY, Yen AMF, Chen SLS, Chiu SYH, Ku TH, et al. Stage-specific Dietary Factors Associated with the Correa Multistep and Multifactorial Process of Human Gastric Carcinogenesis. *Nutr Cancer.* 2016;68(4):598–610.
70. Mentella MC, Scaldaferrri F, Ricci C, Gasbarrini A, Miggiano GAD. Cancer and mediterranean diet: A review. *Nutrients.* 2019;11(9):1–25.
71. Oishi Y, Kiyohara Y, Kubo M, Tanaka K, Tanizaki Y, Ninomiya T, et al. The serum pepsinogen test as a predictor of gastric cancer: The Hisayama study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(7):629–37.
72. David Y. Graham. Helicobacter pylori Update: Gastric Cancer, Reliable Therapy, and Possible Benefits. *Gastroenterology.* 2015;148(4):719–731.
73. Correa P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A Model for Gastric Cancer Epidemiology. *Lancet.* 1975;306(7924):58–60.
74. Park YH, Kim N. Review of Atrophic Gastritis and Intestinal Metaplasia as a Premalignant Lesion of Gastric Cancer. *J Cancer Prev.* 2015;20(1):25–40.
75. Mera R, Bravo L, Camargo M, Bravo JC, Romero-gallo J, Yopez 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(7):1239–46.

76. Na H-K, Woo J-H. Helicobacter pylori Induces Hypermethylation of CpG Islands Through Upregulation of DNA Methyltransferase: Possible Involvement of Reactive Oxygen/Nitrogen Species. *J Cancer Prev.* 2014;19(4):259–64.
77. Schneider BG, Blanca Piazuolo M, Sicinschi LA, Mera R, Peng DF, Roa JC, et al. Virulence of infecting helicobacter pylori strains and intensity of mononuclear cell infiltration are associated with levels of DNA hypermethylation in gastric mucosae. *Epigenetics.* 2013;8(11):1153–61.
78. Shao L, Li P, Ye J, Chen J, Han Y, Cai J, et al. Risk of gastric cancer among patients with gastric intestinal metaplasia. *Int J Cancer.* 2018;143(7):1671–7.
79. Dinis-Ribeiro M, Lopes C, Da Costa-Pereira A, Guilherme M, Barbosa J, Lomba-Viana H, et al. A follow up model for patients with atrophic chronic gastritis and intestinal metaplasia. *J Clin Pathol.* 2004;57(2):177–82.
80. Song H, Ekhedén 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.
81. Tava F, Luinetti O, Ghigna MR, Alvisi C, Perego M, Trespi E, et al. Type or extension of intestinal metaplasia and immature/atypical “indefinite-for-dysplasia” lesions as predictors of gastric neoplasia. *Hum Pathol.* 2006;37(11):1489–97.
82. Choi AY, Strate LL, Fix MC, Schmidt RA, Ende AR, Yeh MM, et al. Association of gastric intestinal metaplasia and East Asian ethnicity with the risk of gastric adenocarcinoma in a U.S. population. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(4):1023–8.
83. Rugge M, Correa P, Dixon MF, Hattori T, Leandro G, Lewin K, et al. Gastric dysplasia: The Padova International classification. *Am J Surg Pathol.* 2000;24(2):167–76.
84. Sultan S. The Vexing Problem of Incidental Gastric Intestinal Metaplasia: Do the AGA Guidelines Help? *Gastroenterology.* 2020;158(3):473–4.
85. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, 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 Port. Endoscopy. 2019;51:365–88.
86. Spence AD, Cardwell CR, McMenamin ÚC, Hicks BM, Johnston BT, Murray LJ, et al. Adenocarcinoma risk in gastric atrophy and intestinal metaplasia: A

- systematic review. *BMC Gastroenterol.* 2017;17(1):1–9.
87. International Agency for Research on Cancer. Mechanisms of Carcinogenesis [Internet]. 2008 [cited 2020 Mar 20]. Available from: [https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr\\_2008\\_5.pdf](https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/wcr_2008_5.pdf)
  88. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–74.
  89. Negrini S, Gorgoulis VG, Halazonetis TD. Genomic instability - an evolving hallmark of cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010;11(3):220–8.
  90. GLOBOCAN: Cancer incidence and Mortality worldwide in 2018 [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>.
  91. GLOBOCAN: Cancer incidence and Mortality worldwide in 2018 [Internet]. 2018 [cited 2020 Oct 17]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/7-Stomach-fact-sheet.pdf>
  92. Balakrishnan M, George R, Sharma A, Graham D. Changing Trends in Stomach Cancer Throughout the World. *Curr Gastroenterol Rep.* 2017;19(8):36.
  93. Vahid F, Davoodi SH. Nutritional Factors Involved in the Etiology of Gastric Cancer: A Systematic Review. *Nutr Cancer.* 2020;1–15.
  94. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer.* 2015;51(18):2820–32.
  95. Lyons K, Le LC, Pham YTH, Borron C, Park JY, Tran CTD, et al. Gastric cancer: Epidemiology, biology, and prevention: A mini review. *Eur J Cancer Prev.* 2019;28(5):397–412.
  96. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric Cancer. *Epidemiology and Risk Factors.* *Gastroenterol Clin North Am.* 2013;42(2013):219–40.
  97. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3568–74.
  98. Buckland G, Travier N, Huerta JM, Bueno-De-Mesquita HB, Siersema PD, Skeie G, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer.* 2015;137(3):598–606.

99. Jin G, Lv J, Yang M, Wang M, Zhu M, Wang T, et al. Genetic risk, incident gastric cancer, and healthy lifestyle: a meta-analysis of genome-wide association studies and prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1378–86.
100. Chey W. *Helicobacter pylori*: When We Should Treat.... *Am J Gastroenterol.* 2019;114:1829–32.
101. Morais S, Ferro A, Bastos A, Castro C, Lunet N, Peleteiro B. Trends in gastric cancer mortality and in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in Portugal. *Eur J Cancer Prev.* 2016;25(4):275–81.
102. International Agency for Research on Cancer. Anonymous Live flukes and *Helicobacter pylori*. In: *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* Lyon; 1994. p. 1–241.
103. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2017;153(2):420–9.
104. Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA and gastric cancer: A paradigm for hit-and-run carcinogenesis. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):306–16.
105. Holleczeck B, Schöttker B, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection, chronic atrophic gastritis and risk of stomach and esophagus cancer: Results from the prospective population-based ESTHER cohort study. *Int J Cancer.* 2020;146(10):2773–83.
106. Sheh A, Fox JG. The role of the gastrointestinal microbiome in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Gut Microbes.* 2013;4(6):505–31.
107. Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, Costa JL, Carneiro F, MacHado JC, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut.* 2018;67(2):226–36.
108. Umeda M, Murata-Kamiya N, Saito Y, Ohba Y, Takahashi M, Hatakeyama M. *Helicobacter pylori* CagA causes mitotic impairment and induces chromosomal instability. *J Biol Chem.* 2009;284(33):22166–72.
109. O’Gorman A, Colleran A, Ryan A, Mann J, Egan LJ. Regulation of NF- $\kappa$ B responses by epigenetic suppression of I $\kappa$ B $\alpha$  expression in HCT116 intestinal epithelial cells. *Am J Physiol - Gastrointest Liver Physiol.* 2010;299(1):96–105.
110. Yamanouchi J, Azuma T, Yakushijin Y, Hato T, Yasukawa M. Dramatic and

- prompt efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in the treatment of severe refractory iron deficiency anemia in adults. *Ann Hematol.* 2014;93(10):1779–80.
111. Conrad ME, Schade SG. Ascorbic acid chelates in iron absorption: a role for hydrochloric acid and bile. *Gastroenterology.* 1968;55(1):35–45.
  112. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: The maastricht III consensus report. *Gut.* 2007;56(6):772–81.
  113. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: A population-based study. *Gut.* 2018;67(1):28–35.
  114. Leach SA, Thompson M, Hill M. Bacterially catalysed N-nitrosation reactions and their relative importance in the human stomach. *Carcinogenesis.* 1987;8(12):1907–12.
  115. Cheung K, Leung W. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Therap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1–11.
  116. Joo MK, Park JJ, Chun HJ. Proton pump inhibitor: The dual role in gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2019;25(17):2058–70.
  117. Felley C, Bouzourene H, VanMelle MBG, Hadengue A, Michetti P, Dorta G, et al. Age, smoking and overweight contribute to the development of intestinal metaplasia of the cardia. *World J Gastroenterol.* 2012;18(17):2076–83.
  118. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(8):1395–408.
  119. Song M, Choi JY, Yang JJ, Sung H, Lee Y, Lee HW, et al. Obesity at adolescence and gastric cancer risk. *Cancer Causes Control.* 2015;26(2):247–56.
  120. Petrick J, Jensen B, Sorensen T, Cook M, Baker J. Overweight Patterns between Childhood and Early Adulthood and Esophageal and Gastric Cardia Adenocarcinoma Risk: Linkage of Copenhagen Schools Health Records Register and Danish Conscription Database. *Obes (Silver Spring).* 2019;27(9):1520–6.
  121. Sanikini H, Muller DC, Sophiea M, Rinaldi S, Agudo A, Duell EJ, et al.

- Anthropometric and reproductive factors and risk of esophageal and gastric cancer by subtype and subsite: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Int J Cancer*. 2020;146(4):929–42.
122. Boutari C, Mantzoros CS. Inflammation: A key player linking obesity with malignancies. *Metabolism*. 2018;81:A3–6.
  123. Deng T, Lyon CJ, Bergin S, Caligiuri MA, Hsueh WA. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2016;11(1):421–49.
  124. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019;92:121–35.
  125. Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: From basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology*. 2002;63(4):317–32.
  126. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: Systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004;363(9418):1346–53.
  127. Divella R, De Luca R, Abbate I, Naglieri E, Daniele A. Obesity and cancer: The role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer*. 2016;7(15):2346–59.
  128. Mantzoros C. The role of leptin in human obesity and disease: a review of current evidence. *Ann Intern Med*. 1999;130:651–657.
  129. Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie*. 2012;94(10):2082–8.
  130. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):345–54.
  131. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): An observational study. *Lancet*. 2003;361(9368):1496–501.
  132. Hampel H, Abraham N, El-Serag H. Meta-analysis: Obesity and the Risk for

- Gastroesophageal Reflux Disease and Its Complications. *Ann Intern Med.* 2005;143(3):199–211.
133. Wu AH, Tseng CC, Bernstein L. Hiatal hernia, reflux symptoms, body size, and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Cancer.* 2003;98(5):940–8.
  134. Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer.* 2014;135(8):1884–97.
  135. Shaughnessy DT, Gangarosa LM, Schliebe B, Umbach DM, Xu Z, MacIntosh B, et al. Inhibition of fried meat-induced colorectal dna damage and altered systemic genotoxicity in humans by crucifera, chlorophyllin, and yogurt. *PLoS One.* 2011;6(4).
  136. Zhang C, Yu H, Ni X, Shen S, Das UN. Growth inhibitory effect of polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on colon cancer cells via their growth inhibitory metabolites and fatty acid composition changes. *PLoS One.* 2015;10(4):1–18.
  137. Tilg H. Diet and Intestinal Immunity. *N Engl J Med.* 2012;366(2):181–3.
  138. Gonda TA, Kim YI, Salas MC, Gamble M V., Shibata W, Muthupalani S, et al. Folic acid increases global DNA methylation and reduces inflammation to prevent helicobacter-associated gastric cancer in mice. *Gastroenterology.* 2012;142(4):824–33.
  139. Dinu M, Pagliai G, Casini A, Sofi F. Mediterranean diet and multiple health outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies and randomised trials. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(1):30–43.
  140. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(10):1–24.
  141. Moazzen S, van der Sloot KWJ, Vonk RJ, de Bock GH, Alizadeh BZ. Diet Quality and Upper Gastrointestinal Cancers: A Meta-Analysis and Critical Assessment of Evidence Quality. *Nutrients.* 2020;12:1–14.
  142. Castelló A, Fernández de Larrea N, Martín V, Dávila-Batista V, Boldo E, Guevara M, et al. High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study. *Gastric Cancer.* 2018;21(3):372–82.

143. Milner JA. Molecular Targets for Bioactive Food Components. *J Nutr.* 2004;134(9):2492S-2498S.
144. Zaragoza-mart A, Garc EC. Influence of food or food groups intake on the occurrence and/or protection of different types of cancer: systematic review. *Nutr Hosp.* 2020;37(1):169-192.
145. Hashemian M, Murphy G, Etemadi A, Dawsey SM, Liao LM, Abnet CC. Nut and peanut butter consumption and the risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):858–64.
146. Nieuwenhuis L, van den Brandt PA. Tree nut, peanut, and peanut butter consumption and the risk of gastric and esophageal cancer subtypes: the Netherlands Cohort Study. *Gastric Cancer.* 2018;21(6):900–12.
147. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol.* 2015;16(16):1599-600.
148. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer.* 2015;112(3):580–93.
149. Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. *Int J Cancer.* 2014;134(12):2935–41.
150. Schulpen M, Peeters PH, van den Brandt PA. Mediterranean diet adherence and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Gastric Cancer.* 2019;22(4):663–74.
151. Agudo A, Cayssials V, Bonet C, Tjønneland A, Overvad K, Boutron-Ruault MC, et al. Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2018;107(4):607–16.
152. Bodén S, Myte R, Wennberg M, Harlid S, Johansson I, Shivappa N, et al. The inflammatory potential of diet in determining cancer risk; A prospective investigation of two dietary pattern scores. *PLoS One.* 2019;14(4):1–16.
153. Du S, Li Y, Su Z, Shi X, Johnson N, Li P, et al. Index-based dietary patterns in relation to gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2019;1–11.

154. Ma SH, Jung W, Weiderpass E, Jang J, Hwang Y, Ahn C, et al. Impact of alcohol drinking on gastric cancer development according to *Helicobacter pylori* infection status. *Br J Cancer*. 2015;113(9):1381–8.
155. Ferro A, Morais S, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Bonzi R, et al. Alcohol intake and gastric cancer: Meta-analyses of published data versus individual participant data pooled analyses (StoP Project). *Cancer Epidemiol*. 2018;54:125–32.
156. Kim MH, Kim SA, Park CH, Eun CS, Han DS, Kim YS, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in Korea: A case-control study. *Nutr Res Pract*. 2019;13(5):425–33.
157. Choi YJ, Lee DH, Han K Do, Kim HS, Yoon H, Shin CM, et al. The relationship between drinking alcohol and esophageal, gastric or colorectal cancer: A nationwide population-based cohort study of South Korea. *PLoS One*. 2017;13(5):1–13.
158. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: A meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:238–46.
159. Wang SM, Freedman ND, Lofffield E, Hua X, Abnet CC. Alcohol consumption and risk of gastric cardia adenocarcinoma and gastric noncardia adenocarcinoma: A 16-year prospective analysis from the NIH-AARP diet and health cohort. *Int J Cancer*. 2018;143(11):2749–57.
160. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017;31(5):509–17.
161. Moy KA, Fan Y, Wang R, Gao YT, Yu MC, Yuan JM. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: A prospective study of men in Shanghai, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(9):2287–97.
162. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. [Internet]. A Review of Human Carcinogens: Personal Habits and Indoor Combustions. 2018 [cited 2020 May 5]. 1–598 p. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100E.pdf>
163. Lachenmeier DW, Kanteres F, Rehm J. Carcinogenicity of acetaldehyde in alcoholic beverages: Risk assessment outside ethanol metabolism. *Addiction*. 2009;104(4):533–50.
164. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006;7(2):149–56.

165. Dumitrescu RG. Alcohol-induced epigenetic changes in cancer. *Methods Mol Biol.* 2018;1856:157–72.
166. Sharma J, Krupenko SA. Folate pathways mediating the effects of ethanol in tumorigenesis. *Chem Biol Interact.* 2020;324:109091.
167. Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: Review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer.* 2007;10(2):75–83.
168. Joossens J V., Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Stamler J, Lesaffre E, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. *Int J Epidemiol.* 1996;25(3):494–504.
169. D’Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr.* 2012;31(4):489–98.
170. Ren JS, Kamangar F, Forman D, Islami F. Pickled food and risk of gastric cancer - A systematic review and meta-analysis of English and Chinese literature. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(6):905–15.
171. Yoo JY, Cho HJ, Moon S, Choi J, Lee S, Ahn C, et al. Pickled vegetable and salted fish intake and the risk of gastric cancer: Two prospective cohort studies and a meta-analysis. *Cancers (Basel).* 2020;12(4):996.
172. Loh JT, Torres VJ, Cover TL. Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt. *Cancer Res.* 2007;67(10):4709–15.
173. Loh JT, Friedman DB, Piazuolo MB, Bravo LE, Wilson KT, Peek RM, et al. Analysis of *helicobacter pylori* cagA promoter elements required for salt-induced upregulation of cagA expression. *Infect Immun.* 2012;80(9):3094–106.
174. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: Epidemiological and biological evidence. *World J Gastroenterol.* 2009;15(18):2204–13.
175. Yang L. Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J Gastroenterol.* 2006;12(1):17–20.
176. Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci.* 2003;48(3):475–85.
177. Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Kay Washington M, Peek RM, et al. High

- dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun*. 2013;81(6):2258–67.
178. Jägerstad M, Skog K. Genotoxicity of heat-processed foods. *Mutat Res - Fundam Mol Mech Mutagen*. 2005;574(1–2):156–72.
  179. Lin Y, Wu C, Yan W, Guo S, Lin S, Liu B. Sociodemographic and Lifestyle Factors in Relation to Gastric Cancer in a High-Risk Region of China: A Matched Case–Control Study. *Nutr Cancer*. 2020;72(3):421–30.
  180. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Red and processed meat. Volume 44. Lyon. France; 2018. 502 p.
  181. Zhu H, Yang X, Zhang C, Zhu C, Tao G, Zhao L, et al. Red and Processed Meat Intake Is Associated with Higher Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies. *PLoS One*. 2013;8(8).
  182. Rosato V, Kawakita D, Negri E, Serraino D, Garavello W, Montella M, et al. Processed meat and risk of selected digestive tract and laryngeal cancers. *Eur J Clin Nutr*. 2018;73(1):141–9.
  183. Ferro A, Rosato V, Rota M, Costa AR, Morais S, Pelucchi C, et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. *Int J Cancer*. 2019;147(1):45–55.
  184. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee J, Keum N, et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose–Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):826.
  185. Ward HA, Gayle A, Jakszyn P, Merritt M, Melin B, Weiderpass E, et al. Meat and haem iron intake in relation to glioma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study Heather. *Eur J Cancer Prev*. 2018;27(4):379–83.
  186. Chiang VSC, Quek SY. The relationship of red meat with cancer: Effects of thermal processing and related physiological mechanisms. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(6):1153–73.
  187. Song P, Wu L, Guan W. Dietary nitrates, nitrites, and nitrosamines intake and the risk of gastric cancer: A meta-analysis. *Nutrients*. 2015;7(12):9872–95.
  188. Winter JW, Paterson S, Scobie G, Wirz A, Preston T, McColl KEL. N-Nitrosamine Generation From Ingested Nitrate Via Nitric Oxide in Subjects With and Without

- Gastroesophageal Reflux. *Gastroenterology*. 2007;133(1):164–74.
189. Tricker AR, Preussmann R. Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential. *Mutat Res*. 1991;259:277–89.
  190. Cross AJ, Pollock JRA, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Res*. 2003;63(10):2358–60.
  191. Domingo JL, Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol*. 2017;105:256–61.
  192. Bingham SA, Hughes R, Cross AJ. Effect of White Versus Red Meat on Endogenous N-Nitrosation in the Human Colon and Further Evidence of a Dose Response. *J Nutr*. 2002;132(11):3522S-3525S.
  193. Wu S, Liang J, Zhang L, Zhu X, Liu X, Miao D. Fish consumption and the risk of gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2011;11(1):26.
  194. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. Meat, dairy, and cancer. *Am J Clin Nutr*. 2014;100(suppl):386–93.
  195. Skog KI, Johansson MAE, Jägerstad MI. Carcinogenic heterocyclic amines in model systems and cooked foods: A review on formation, occurrence and intake. *Food Chem Toxicol*. 1998;36(9–10):879–96.
  196. Cross AJ, Freedman ND, Ren J, Ward MH, Albert R, Schatzkin A, et al. Meat consumption and risk of esophageal and gastric cancer in a large prospective study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(3):432–42.
  197. Rohmann S, Linseisen J, Becker N, Norat T, Sinha R, Skeie G, et al. Cooking of meat and fish in Europe - Results from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Eur J Clin Nutr*. 2002;56(12):1216–30.
  198. Peleteiro B, Padrão P, Castro C, Ferro A, Morais S, Lunet N. Worldwide burden of gastric cancer in 2012 that could have been prevented by increasing fruit and vegetable intake and predictions for 2025. *Br J Nutr*. 2016;115(5):851–9.
  199. Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-De-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: A reanalysis of the european prospective investigation into cancer and nutrition

- (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2910–9.
200. Lopes C, Lunet N, Valbuena C. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type : case – control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(4):312–27.
  201. Wang T, Cai H, Sasazuki S, Tsugane S, Zheng W, Cho E, et al. Fruit and Vegetable Consumption, Helicobacter pylori Antibodies, and Gastric Cancer Risk: a Pooled Analysis of Prospective Studies in China, Japan and Korea. *Int J Cancer*. 2017;140(3):591–9.
  202. Turati F, Rossi M, Pelucchi C, Levi F, La Vecchia C. Fruit and vegetables and cancer risk: A review of southern European studies. *Br J Nutr*. 2015;113(S2):S102–10.
  203. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: Findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2014;100(SUPPL. 1):1–4.
  204. Storelli FV, Molina AJ, Zamora-Ros R, Fernández-Villa T, Roussou V, Romaguera D, et al. Flavonoids and the risk of gastric cancer: An exploratory case-control study in the MCC-Spain study. *Nutrients*. 2019;11(5):967.
  205. Kim JH, Lee J, Choi IJ, Kim Y II, Kwon O, Kim H, et al. Dietary carotenoids intake and the risk of gastric cancer: A case—control study in Korea. *Nutrients*. 2018;10(8):1–19.
  206. Kim MJ, Kim H. Anticancer Effect of Lycopene in Gastric Carcinogenesis. *J Cancer Prev*. 2015;20(2):92–6.
  207. Niedzwiecki A, Roomi MW, Kalinovsky T, Rath M. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients*. 2016;8(9):552.
  208. Liu RH. Potential Synergy of Phytochemicals in Cancer Prevention: Mechanism of Action. *J Nutr*. 2004;134(12):3479S-3485S.
  209. Azqueta A, Collins A. Polyphenols and DNA damage: A mixed blessing. *Nutrients*. 2016;8(12):1–21.
  210. Sznarkowska A, Kostecka A, Meller K, Bielawski KP. Inhibition of cancer antioxidant defense by natural compounds. *Oncotarget*. 2017;8(9):15996–6016.
  211. Baltas N, Karaoglu SA, Tarakci C, Kolayli S. Effect of propolis in gastric disorders:

- inhibition studies on the growth of *Helicobacter pylori* and production of its urease. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31:46–50.
212. Harsha C, Banik K, Bordoloi D, Kunnumakkara AB. Antiulcer properties of fruits and vegetables: A mechanism based perspective. *Food Chem Toxicol*. 2017;108:104–19.
213. Bertuccio P, Alicandro G, Rota M, Pelucchi C, Bonzi R, Galeone C, et al. Citrus fruit intake and gastric cancer: The stomach cancer pooling (StoP) project consortium. *Int J Cancer*. 2019;144(12):2936–44.
214. Bae JM, Kim EH. Dietary intakes of citrus fruit and risk of gastric cancer incidence: an adaptive meta-analysis of cohort studies. *Epidemiol Health*. 2016;38.
215. Mei H, Tu H. Vitamin C and *Helicobacter pylori* Infection: Current knowledge and future prospects. *Front Physiol*. 2018;9:1–12.
216. Egnell M, Fassier P, Lécuyer L, Gonzalez R, Zelek L, Vasson MP, et al. Antioxidant intake from diet and supplements and risk of digestive cancers in middle-aged adults: Results from the prospective NutriNet-Santé cohort. *Br J Nutr*. 2017;118(7):541–9.
217. Hoang BV, Lee J, Choi IJ, Kim YW, Ryu KW, Kim J. Effect of dietary Vitamin C on gastric cancer risk in the Korean population. *World J Gastroenterol*. 2016;22(27):6257–67.
218. Li WQ, Zhang JY, Ma JL, Li ZX, Zhang L, Zhang Y, et al. Effects of *Helicobacter pylori* treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: Follow-up of a randomized intervention trial. *BMJ*. 2019;366:l5016.
219. Lam TK, Freedman ND, Fan JH, Qiao YL, Dawsey SM, Taylor PR, et al. Prediagnostic plasma vitamin C and risk of gastric adenocarcinoma and esophageal squamous cell carcinoma in a Chinese population. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(5):1289–97.
220. Li P, Zhang H, Chen J, Shi Y, Cai J, Yang J, et al. Association between dietary antioxidant vitamins intake/blood level and risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2014;135(6):1444–53.
221. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, et al. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Carcinogenesis*.

- 2006;27(11):2250–7.
222. Duell EJ, Lujan-Barroso L, Llivina C, Muñoz X, Jenab M, Boutron-Ruault MC, et al. Vitamin C transporter gene (SLC23A1 and SLC23A2) polymorphisms, plasma vitamin C levels, and gastric cancer risk in the EPIC cohort. *Genes Nutr.* 2013;8(6):549–60.
  223. Tundis R, Loizzo MR, Menichini F. An Overview on Chemical Aspects and Potential Health Benefits of Limonoids and Their Derivatives. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2014;54(2):225–50.
  224. Lopes C. Reprodutibilidade e Validação de um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar. In: *Alimentação e enfarte agudo do miocárdio: um estudo casocontrolo de base populacional. Tese de Doutoramento. Universidade do Porto . 2020.*
  225. Lopes C, Aro A, Azevedo A, Ramos E, Barros H. Intake and Adipose Tissue Composition of Fatty Acids and Risk of Myocardial Infarction in a Male Portuguese Community Sample. *J Am Diet Assoc.* 2007;107(2):276–86.
  226. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. *PLoS One.* 2012;7(8).
  227. The International Physical Activity Questionnaire. 2005 [cited 2020 Jan 3]. Available from: <http://www.ipaq.ki.se/>
  228. Hagströmer M, Oja P, Sjöström M. The International Physical Activity Questionnaire (IPAQ): a study of concurrent and construct validity. *Public Health Nutr.* 2006;9(6):755–62.
  229. Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, Margantinis G, Koukoulis G. Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22(9):1128–33.
  230. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Heal.* 2020;8(2):e180–90.
  231. González CA, Figueiredo C, Lic CB, Ferreira RM, Pardo ML, Ruiz Liso JM, et al. Helicobacter pylori cagA and vacA genotypes as predictors of progression of gastric preneoplastic lesions: A long-term follow-up in a high-risk area in Spain.

- Am J Gastroenterol. 2011;106(5):867–74.
232. Wu R, Yang C, Ji L, Fan ZN, Tao YW, Zhan Q. Prevalence of gastric cancer precursors in gastroscopy-screened adults by family history of gastric cancer and of cancers other than gastric. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1–11.
233. Shin CM, Kim N, Yang HJ, Cho S II, Lee HS, Kim JS, et al. Stomach Cancer Risk in Gastric Cancer Relatives: Interaction Between *Helicobacter pylori* Infection and Family History of Gastric Cancer for the Risk of Stomach Cancer. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44(2):e34–9.
234. Stojanovic J, Giraldi L, Arzani D, Pastorino R, Biondi A, Persiani R. Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: results of a case-control study in Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(6):491–6.
235. Olofsson C, Discacciati A, Åkesson A, Orsini N, Brismar K, Wolk A. Changes in fruit, vegetable and juice consumption after the diagnosis of type 2 diabetes: A prospective study in men. *Br J Nutr*. 2017;117(5):712–9.
236. van Zutphen M, Boshuizen HC, Kok DE, van Baar H, Geijssen AJMR, Wesselink E, et al. Colorectal cancer survivors only marginally change their overall lifestyle in the first 2 years following diagnosis. *J Cancer Surviv*. 2019;13(6):956–67.
237. Tan MC, Mallepally N, Ho Q, Liu Y, El-Serag HB, Thrift AP. Dietary Factors and Gastric Intestinal Metaplasia Risk Among US Veterans. *Dig Dis Sci*. 2021;66(5):1600-1610.
238. Taborda AG, Prolla JC. Alimentary factors in the development of gastric intestinal metaplasia in functional dyspeptic patients. *Arq Gastroenterol*. 2012;49(3):208–13.
239. Liu W, Zhou H, Zhu Y, Tie C. Associations between dietary folate intake and risks of esophageal, gastric and pancreatic cancers: An overall and dose-response meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(49):86828–42.
240. Vollset SE, Igland J, Jenab M, Fredriksen Å, Meyer K, Eussen S, et al. The association of gastric cancer risk with plasma folate, cobalamin, and Methylene tetrahydrofolate reductase polymorphisms in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(11):2416–24.
241. Lee TY, Chiang EP, Shih YT, Lane HY, Lin JT, Wu CY. Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer. *World J*

- Gastroenterol. 2014;20(32):11313–20.
242. Choi S, Mason JB. Folate and Carcinogenesis : An Integrated Scheme. *Recent Adv Nutr Sci.* 2000;(9):129–32.
243. Pra D, Rech Franke SI, Pegas Henriques JA, Fenech M. A possible link between iron deficiency and gastrointestinal carcinogenesis. *Nutr Cancer.* 2009;61(4):415–26.
244. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: An Italian case-control study. *Ann Oncol [Internet].* 2009;20(1):160–5. Available from: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn536>
245. Cook MB, Kamangar F, Weinstein SJ, Albanes D, Taylor PR, Abnet CC, et al. Iron in Relation to Gastric Cancer in the Alpha-Tocopherol, Beta- Carotene Cancer Prevention Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;21(11):2033–42.
246. Crowe SE. Helicobacter pylori Infection. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1158-1165.
247. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. *Helicobacter.* 2017;22(1):1–16.
248. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, et al. High salt intake is associated with atrophic gastritis with intestinal metaplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017;26(7):1133–8.
249. Montani A, Sasazuki S, Inoue M, Higuchi K, Arakawa T, Tsugane S. Food/nutrient intake and risk of atrophic gastritis among the Helicobacter pylori-infected population of northeastern Japan. *Cancer Sci.* 2003;94(4):372–7.

## VIII) APÊNDICES

### Apêndice 1 – Evidência científica sobre Dieta Mediterrânica e risco de Cancro Gástrico

Tabela 10-Evidência científica sobre Dieta Mediterrânica e risco de Cancro Gástrico

<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Conclusões</b>
Buckland et al., 2010 (11)	Estudo de coorte (estudo multicêntrico)	485 044	Maior adesão à DM associou-se a menor risco de CG.
Praud et al., 2014 (149)	Estudo caso-controlo	999 casos 2 628 controlos	Existe um efeito benéfico na adesão à DM para o risco de CG.
Schwingshackl et al., 2014 (134)	Revisão sistemática e metanálise	1 431 461	Não foram encontradas alterações significativas no risco de CG com a DM.
Schwingshackl et al., 2015 (65)	Revisão sistemática e metanálise	1 784 404	Uma maior adesão à DM foi significativamente associada a um menor risco de CG.
Schwingshackl et al., 2017 (140)	Revisão sistemática e metanálise	2 130 753	Uma maior adesão à DM foi significativamente associada a um menor risco de CG.
Stojanovic et al., 2017 (234)	Estudo caso-controlo	223 casos 223 controlos	DM e os seus componentes tiveram um efeito protetor para CG.
Castelló et al., 2018 (142)	Estudo multicaso-controlo	295 casos 3 040 controlos	O efeito protetor da DM apenas foi observado para os indivíduos mais jovens e para CGNC.
Schulpen et al., 2019 (150)	Estudo de coorte	120 852	Adesão elevada à DM está associada a redução do risco de adenocarcinoma gástrico da cárdia e da não cárdia nesta coorte.

## Apêndice 2 – Aprovação da Comissão de Ética do Centro Clínico Champalimaud



**Fundação  
Champalimaud**

**Comissão de Ética**

Prof. Doutor José Manuel Cardoso da Costa (Presidente)  
Prof. Doutor Adelino Cardoso  
Prof. Doutor António Jacinto  
Prof. Doutor José Cunha Vaz  
Profª. Doutora Leonor Parreira  
Prof. Doutor Mário Miguel Rosa  
Dra. Paula Martinho da Silva

Lisboa, 11 de julho de 2019

**Aprovado – Approval**

**Projeto: IN-MED-01 – Dr. Paulo Fidalgo. “A dieta mediterrânea como co-determinante para o desenvolvimento de metaplasia intestinal.”**

Após análise das respostas aos pareceres previamente emitidos pela Comissão de Ética, este projeto foi aprovado, sem objeções éticas.

*Upon review of the proposal documents, the Ethics Committee approved this project with no ethical objections.*

O Presidente da Comissão de Ética,  
*The President of the Ethics Committee,*

Prof. Dr. José Manuel Cardoso da Costa, J.D.

## Apêndice 3 – Consentimento informado do estudo

### **CONSENTIMENTO INFORMADO (PT)**

*Investigador Principal: Doutor Paulo Fidalgo*

*Centro Clínico Champalimaud*

*IM-MED-01 PTVersão 1*

#### **PARTE 1: Informação sobre o estudo**

*O estudo “Associação entre a adesão à dieta mediterrânica e a presença e severidade de metaplasia intestinal” pretende avaliar o impacto dos hábitos alimentares, nomeadamente da Dieta Mediterrânica no desenvolvimento de metaplasia intestinal, i.e., uma lesão neoplásica precursora da mucosa gástrica.*

*O cancro de estômago do tipo intestinal (o mais comum) leva várias décadas a desenvolver-se sem qualquer sintomatologia presente, nesta fase de progressão. O risco de desenvolvimento de cancro gástrico associado à metaplasia intestinal é muito reduzido, sendo que na grande maioria dos casos não existe diagnóstico de cancro. Estudos revelam que parece existir um risco cumulativo por ano de 2.5%, i.e., ao fim de 20 anos, considerando 40 indivíduos com metaplasia intestinal, apenas 1 irá ter um evento oncológico que resulta em procedimento cirúrgico.*

*A Dieta Mediterrânica tem como princípios base uma maior inclusão de hortofrutícolas, cereais integrais e leguminosas; e um menor consumo de produtos refinados, açucarados e ricos em gorduras de origem animal. Esta dieta tem sido sistematicamente associada a menor ocorrência de doenças crónicas, nomeadamente, ao aparecimento de lesões malignas, como o cancro.*

*Este estudo está a cargo da Unidade de Avaliação de Risco e Diagnóstico Precoce do Centro Clínico Champalimaud, nomeadamente o Programa ONCORISCO.*

*Os dados recolhidos na sua consulta com o médico, nutricionista ou enfermeiro, bem como os exames complementares obtidos e analisados fazem parte do procedimento habitual do programa.*

*A informação que iremos recolher sobre si, no âmbito deste estudo, compreende dados clínicos, incluindo os nutricionais, bem como os resultados dos seus exames (endoscopia digestiva alta e biopsia), análises clínicas (sangue e urina) e relatórios médicos realizados no âmbito da consulta de Avaliação de Risco e Diagnóstico Precoce.*

## **Implicações**

*O estudo tem particular interesse no âmbito de Saúde Pública, uma vez que os resultados obtidos poderão servir de base para a elaboração de medidas públicas de saúde, que visem a prevenção de cancro através da mudança de comportamentos, relacionados com o estilo de vida, nomeadamente hábitos alimentares.*

*Em qualquer momento poderá solicitar todos e quaisquer dados recolhidos sobre si no decorrer do estudo, podendo contactar directamente o responsável pelos seus dados por correio electrónico – Marta Carriço (marta.carriço@fundacaochampalimaud.pt).*

## **Riscos e Benefícios para o Participante**

*Os resultados obtidos permitirão elaborar planos de intervenção individualizados, que promovam a modificação ou a consolidação dos seus comportamentos alimentares e outros comportamentos relevantes, de forma a diminuir o seu risco associado ao desenvolvimento de cancro gástrico.*

*A avaliação clínica, incluindo a nutricional, não acarreta risco para si.*

## **Partilha de dados pessoais obtidos**

*Os dados obtidos no decorrer do estudo serão partilhados apenas pela equipa do Programa ONCORISCO. Adicionalmente e apenas, a informação contemplada no Questionário de Frequência Alimentar será partilhada com o Instituto Português de Saúde Pública da Universidade de Porto, para que a frequência e quantidade de alimentos ingeridos sejam convertidos em nutrientes. A privacidade e confidencialidade do participante serão garantidas através do estabelecimento de um sistema de codificação que estará à responsabilidade da Nutricionista Marta Carriço (3414N).*

## **Gestão dos dados**

*Antes da partilha dos seus dados com os profissionais de saúde do Programa ONCORISCO, estes serão codificados, impedindo a sua identificação. Ressalva-se ainda que estes profissionais regem-se por regras deontológicas que lhes impedem de quebrar a confidencialidade e privacidade dos seus pacientes. Adicionalmente, os dados estão protegidos pelo acordo com o Regulamento Geral de Proteção de Dados que entrou em vigor em 25 de maio de 2018.*

## **Publicação dos Resultados**

*Os resultados e as conclusões obtidas no estudo podem vir a ser publicados em revistas de cariz científico, bem como em congressos ou reuniões científicas. Em nenhum*

*momento será possível identificar os participantes do mesmo pela manutenção dos princípios de confidencialidade e privacidade previamente estabelecidos e expostos.*

**Custos financeiros para o participante**

*O projeto de investigação não acarreta custos para si ou para a equipa de investigação. Os dados obtidos e contemplados para o estudo fazem parte da prática clínica da Unidade de Avaliação de Risco e Diagnóstico Precoce.*

**Notas importantes:**

*Previamente à assinatura deste Consentimento Informado deve estar ciente que é livre de aceitar ou recusar a sua participação neste estudo, sendo que não será de alguma forma prejudicado e terá direito aos mesmos cuidados clínicos que qualquer outro participante do programa ONCORISCO, caso decida não participar. Igualmente, deve ter presente que tem o direito de abandonar o estudo em qualquer momento, mesmo se já tiver assinado o consentimento informado e que terá acesso aos mesmos cuidados clínicos sem que seja prejudicado ou tratado de outra forma.*

**PARTE 2: Certificado de Consentimento**

## A) Participante

Li o presente documento, ou alguém leu para mim, e estou esclarecido e consciente da minha participação no estudo “*Associação entre a adesão à dieta mediterrânica e a presença e severidade de metaplasia intestinal*”. Tive a oportunidade de colocar questões e as respostas foram esclarecedoras. Assim, aceito voluntariamente participar neste estudo, autorizando a recolha de dados e, eventual publicação dos resultados obtidos neste estudo para fim científico. Foi-me dada uma cópia deste documento ou ao meu representante, devidamente assinado

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Data (dia/mês/ano): \_\_\_\_\_

## B) Investigador

Li o presente documento entregue para ao participante e garanti que o participante entendesse os seguintes pontos:

1. Recolha de dados clínicos das consultas realizadas (médica, nutrição e enfermagem).
2. Recolha de dados de exames complementares (endoscopia e testes ao sangue e urina).
3. Publicação dos resultados obtidos em estudos em revistas com carácter científico, congressos ou reuniões científicas.

Eu confirmo que o participante teve a oportunidade de questionar o estudo e, que todas as questões colocadas pelo participante foram respondidas corretamente e esclarecidas com sucesso. Eu confirmo também que o indivíduo não foi obrigado a preencher este documento e, que este consentimento informado foi preenchido voluntariamente pelo participante.

O participante recebeu uma cópia deste consentimento informado.

Nome do investigador: \_\_\_\_\_

Assinatura do investigador: \_\_\_\_\_

Data (dia/mês/ano): \_\_\_\_\_