



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANA CAROLINA ROCHA ALMEIDA

***ADENOCARCINOMA GÁSTRICO: FACTORES DE
RISCO E PROTECÇÃO CONDICIONADOS PELA
DIETA***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE MEDICINA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL RICO SOFIA
DR. NUNO MIGUEL PERES DE ALMEIDA**

MARÇO DE 2011

Adenocarcinoma Gástrico: Factores de Risco e Protecção Condicionados pela Dieta

Autora: Ana Carolina Rocha Almeida

Estudante do 6º Ano de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da
Universidade de Coimbra

Rua Padre Agostinho Inácio Machado nº29

9560-115 Lagoa

São Miguel - Açores

Índice

Resumo	4
Introdução	6
Factores de Risco para o Adenocarcinoma Gástrico Condicionados pela Dieta	12
I- Sal	12
II- Nitratos, Nitritos e Compostos N-Nitroso	19
Factores Protectores para o Adenocarcinoma Gástrico Condicionados pela Dieta	27
III- Frutas e Legumes	27
IV- Vitaminas Antioxidantes	34
V- Chá Verde e Chá Preto	41
Padrões Alimentares e Adenocarcinoma Gástrico	44
Conclusão	51
Referências Bibliográficas	55

Resumo

Introdução: O Adenocarcinoma Gástrico permanece como a segunda causa de morte por cancro no mundo, apesar da diminuição global da sua incidência. Para o seu desenvolvimento contribuem, entre outros, a infecção por *Helicobacter pylori* e a dieta.

Objectivos: A autora pretendeu avaliar o impacto de uma alimentação rica em Sal, Nitratos, Nitritos e Compostos N-Nitroso, Frutas, Legumes, Vitaminas Antioxidantes e Chá no risco de desenvolver Adenocarcinoma Gástrico. Foi também seu objectivo avaliar alguns padrões alimentares enquanto protectores ou de risco para a doença. Foi seu objectivo último aconselhar uma dieta ideal profiláctica de Adenocarcinoma Gástrico.

Desenvolvimento: Foram pesquisados vários estudos caso-controlo e de coorte, com base nas palavras chave. Os resultados mostraram alguma inconsistência com o que era, classicamente, aceite nesta área. O consumo excessivo de Sal foi implicado no aumento do risco em populações de elevada incidência deste carcinoma e em indivíduos infectados pelo *Helicobacter pylori*. Os Nitratos e os Nitritos foram associados a aumento do risco, quando de origem animal, o mesmo sucedendo com os compostos N-Nitroso. Para os alimentos que condicionam protecção, foi encontrada uma associação negativa, ainda que estatisticamente pouco relevante, entre a Fruta e Legumes e o risco de desenvolver a doença. Os estudos caso-controlo mostraram um nível de protecção não confirmado pelas coortes. Tal efeito protector terá, provavelmente, origem nas propriedades antioxidantes dos seus micronutrientes, nomeadamente, Vitamina A, carotenos e Vitamina C. Assim, os padrões alimentares hipersalinos e hiperproteicos

(como a alimentação tradicional japonesa e a alimentação ocidental) foram implicados no desenvolvimento da doença, enquanto padrões considerados saudáveis, como a dieta Mediterrânica, mostraram ser protectores do Adenocarcinoma Gástrico.

Conclusão: Dietas ricas em fruta, legumes, hipossalinas e com baixa a moderada ingestão de carne – como a dieta Mediterrânica – protegem, provavelmente, contra o Adenocarcinoma Gástrico.

Palavras Chave: Adenocarcinoma Gástrico, *Helicobacter pylori*, Dieta, Sal, Compostos N-Nitroso, Fruta, Legumes, Antioxidantes, Dieta Mediterrânica.

Introdução

O Cancro Gástrico é uma doença conhecida desde a Antiguidade. Os primeiros relatos datam do ano 3000 antes de Cristo, no Antigo Egipto, segundo Santoro (2005). Também Hipócrates reconhecia esta entidade, tendo sido o primeiro a utilizar a terminologia “cancro” e “carcinoma”. A escola hipocrática influenciou durante muitos séculos o pensamento científico e, só no século XVIII, foi realizada a primeira grande análise estatística da incidência e mortalidade do Cancro Gástrico em Verona, Itália, como refere On On Chan et al. (2008). Nesse trabalho, foi demonstrado que se tratava do cancro mais frequente e com maior mortalidade. Contudo, só em 1835 foram descritas as úlceras gástricas benignas e malignas por Cruveilhier e, em 1839, Bayle estabelece o quadro sintomático da doença (Santoro, 2005) A primeira ressecção gástrica por cancro foi realizada em 1879 por Jules Emile Pean, tendo o paciente morrido no quinto dia do pós-operatório. Seguiram-se várias tentativas, sem sucesso, até 1881 quando Theodor Billroth realizou uma ressecção gástrica subtotal com anastomose gastroduodenal (Santoro, 2005), procedimento que ficou conhecido como Billroth I. Não obstante o sucesso cirúrgico da manobra, os doentes faleciam meses depois devido à recorrência do cancro.

Apesar de nos últimos cem anos se ter verificado uma diminuição da incidência e mortalidade do Cancro Gástrico, a nível global, esta entidade clínica mantém-se como o quarto tumor mais comum e a segunda causa de morte relacionada com cancro, segundo Bastos et al. (2010). Botterweck et al. (2000) referem, contudo, que à excepção dos restantes Adenocarcinomas Gástricos, a incidência do Adenocarcinoma do Córdia

tem vindo a aumentar nos Estados Unidos da América e na Europa. Em 2002, estima-se que tenham sido diagnosticados 930 000 novos casos e tenham ocorrido 700 000 óbitos por Cancro Gástrico em todo o mundo. A realidade nacional não é animadora: entre os países do sul da Europa, Portugal apresenta a segunda taxa mais alta de mortalidade nos homens e a primeira nas mulheres, como referido por Ferlay et al. (2004). Segundo o Registo Oncológico Regional do Norte (RORENO) de 2005, o Cancro Gástrico foi o terceiro mais comum na Região Norte de Portugal, com uma taxa bruta de incidência de 45,9/100 000 habitantes para os homens e de 30,9/100 000 habitantes para as mulheres. Neste período, foram relatados 1251 novos casos. Dados do Instituto Nacional de Estatística, referentes a 2009, apontam para uma taxa de mortalidade padronizada de 20,9/100 000 habitantes para os homens e de 10,3/100 000 habitantes para as mulheres.

A incidência é muito variável de país para país, sendo que as taxas mais baixas são encontradas na América do Norte e Europa Ocidental e as mais elevadas na Ásia Oriental, América do Sul e Europa de Leste, como referido por Parkin et al. (2002). O Japão é o país com maior incidência de Cancro Gástrico, seguindo-se a Coreia, Costa Rica, Equador, Bielorrússia e Rússia, segundo Parkin (2004). Porém, não pode ser definido um padrão geográfico, já que existem países asiáticos com baixa incidência, como a Índia, e mesmo populações de risco em países de baixa incidência, segundo Parkin et al. (2002), que cita o exemplo dos imigrantes coreanos que vivem nos Estados Unidos da América. Relativamente ao verificado em 1930, a incidência da doença nos Estados Unidos da América é actualmente quatro vezes inferior, perfazendo 9 casos por 100 000 habitantes (Ferlay et al. 2004). Noutros países tem-se verificado uma diminuição semelhante, com excepção da Polónia e Portugal (Parkin, 2004).

O gráfico da figura 1 mostra as taxas de incidência, padronizadas para a idade, de Cancro Gástrico, diagnosticado entre 1993-1997 em centros de registo seleccionados.

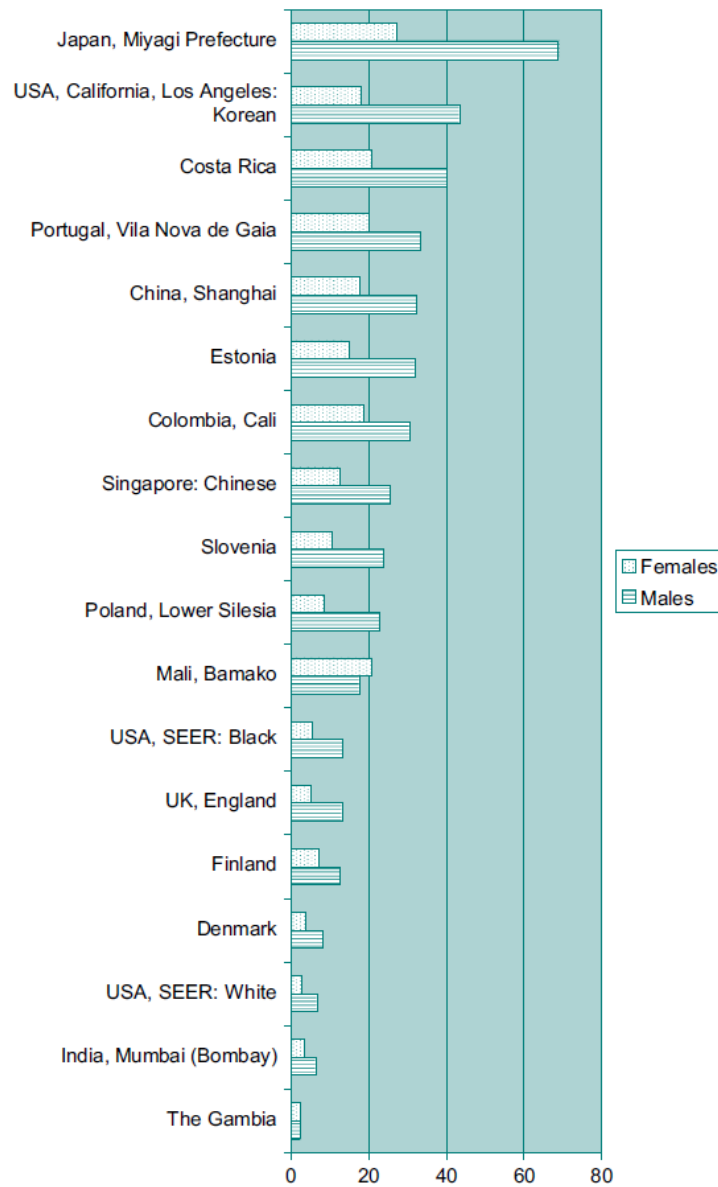


Figura 1: Taxas de incidência de Cancro Gástrico, padronizadas para a idade, de 1993 a 1997, em centros de registo seleccionados. Fonte: Forman et al. (2006)

Verifica-se que a incidência de Cancro Gástrico aumenta com a idade: no momento do diagnóstico os doentes têm, em média, entre 60 a 80 anos, sendo raro surgir antes dos 45 anos, como referido por Forman et al. (2006). O risco padronizado para a idade de vir a desenvolver a doença é, para os homens, aproximadamente, o dobro do das mulheres, o que se pensa dever-se ao efeito protector das hormonas

femininas, segundo Sipponen et al. (2002). De igual modo, a incidência é maior entre os indivíduos economicamente desfavorecidos, como referido por Nagel et al. (2007).

Aproximadamente 85% dos cancros do estômago são Adenocarcinomas (de que se tratará neste artigo) enquanto 15% correspondem a linfomas, tumores do estroma gastrointestinal, e leiomiossarcomas, segundo Kasper et al. (2007).

Existem diferentes classificações histológicas para o Adenocarcinoma Gástrico, sendo a proposta por Lauren em 1965 uma das que melhor se relaciona com a clínica, segundo Carl-McGrath et al. (2007). Lauren descreve o tipo intestinal como sendo formado por células neoplásicas que se congregam em estruturas tubulares semelhantes a glândulas, cuja origem se relaciona com a agressão crónica da mucosa. Estas lesões, frequentemente ulceradas, são mais comuns no antro e pequena curvatura do estômago e ocorrem preferencialmente nas zonas geográficas de alto risco. Os Adenocarcinomas de tipo difuso têm origem em células nativas gástricas, não apresentam coesão celular, as células individuais infiltram e espessam a parede gástrica, diminuindo a sua distensibilidade (linite plástica). São mais comuns em pacientes mais jovens, não têm preferência por regiões do estômago, têm pior prognóstico e a sua incidência não varia significativamente nas populações. Existe ainda o tipo indeterminado e o tipo misto que exhibe tanto características do tipo intestinal, como do tipo difuso (Freitas, 2002) (Kasper et al. 2007).

Entre os factores de risco para o surgimento de Adenocarcinoma Gástrico contam-se a infecção por *Helicobacter pylori*, factores dietéticos (objecto de análise deste artigo), tabagismo, actividade física, factores ocupacionais, condições médicas (anemia perniciosa, úlcera péptica, grupo sanguíneo tipo A) e factores genéticos (Freitas, 2002) (Kasper et al., 2007). Apesar de a infecção por *Helicobacter pylori* ser um factor de risco relevante e cientificamente bem estabelecido, não é causa suficiente

para o desenvolvimento da doença, como defendem Tsugane e Sasazuki (2007), sendo cada vez mais consensual que esta resulta da interacção entre factores bacterianos, do hospedeiro e do meio, segundo Feldman et al. (2010).

O *Helicobacter pylori*, considerado em 1994 como Carcinogéneo do Grupo I pela Organização Mundial de Saúde, é o factor causal mais implicado no desenvolvimento do Adenocarcinoma Gástrico. O'Conner et al. (1996) estimaram que o *Helicobacter pylori* estivesse implicado em aproximadamente 60% dos casos da doença e Cover e Blaser (1995) defendem que a infecção aumente entre 2,7 e 12 vezes o risco para a doença. Segundo Lunet e Barros (2006), 80% da população adulta portuguesa está infectada por *Helicobacter pylori*. Contudo, estudos recentes têm demonstrado alguma inconsistência para a relação causal entre a bactéria e o cancro gástrico, segundo referem Kim et al. (2005), o que pode ser explicado pela virulência variável entre as estirpes da bactéria (Blaser et al. 1995) (Parsonet et al. 1997). Por outro lado, em alguns países, e, apesar da elevada prevalência da infecção, a incidência de cancro é baixa, como refere Holcombe (1992). Tais factos, levaram Kim et al. (2005) a sugerir a existência de um factor modificável na relação causal entre infecção por *Helicobacter pylori* e Adenocarcinoma Gástrico.

A importância de factores de risco modificáveis, como a dieta, é apoiada pela constatação que a incidência do cancro varia nos imigrantes de acordo com o lugar onde vivem, como defendem Tsugane e Sasazuki (2007). Tsugane et al. (1990) mostraram que a incidência da doença nos japoneses residentes no Havai é significativamente mais baixa que a incidência registada no Japão, enquanto a incidência nos japoneses residentes no Brasil é semelhante à registada no Japão.

A teoria de Pelayo Correa (1992) defende que a origem do Adenocarcinoma Gástrico reside numa cascata de eventos que conduzem a alterações sequenciais da

mucosa. Segundo esse modelo, a infecção por *Helicobacter pylori* e a inflamação crónica da mucosa conduzem a um estado de gastrite atrófica, que se caracteriza pela perda de tecido glandular. O estado de inflamação crónica parece favorecer o surgimento de mutações no ADN celular e, conseqüentemente, o desequilíbrio entre a proliferação celular e a apoptose. Por outro lado, o estado de acloridria conduz à colonização por bactérias redutoras de nitratos, aumentando assim a formação de nitrosaminas carcinogénicas. Mantendo-se a atrofia da mucosa e a presença de factores de risco acima referidos, ocorre sequencialmente metaplasia intestinal, displasia e, por fim, carcinoma.

O modelo proposto por Correa oferece apenas explicação para os Adenocarcinomas de tipo intestinal. Os de tipo difuso parecem relacionar-se mais estreitamente com alterações genéticas e permanece por explicar, portanto, o papel da inflamação crónica nesses casos.

O diagnóstico é, habitualmente, tardio, pela ausência de sintomatologia específica. Cerca de 80% dos cancros iniciais são assintomáticos, (Freitas, 2002), sendo que, quando sintomáticos, 50% apresentam sintomas inespecíficos como dispepsia (Carl-McGrath et al, 2007). O cancro avançado manifesta-se frequentemente com perda ponderal (60%), dor abdominal (50%), hemorragia digestiva (20%) e saciedade precoce (20%) (Carl-McGrath et al. 2007). A endoscopia com biopsia e citologia é o exame de maior sensibilidade (96%) e especificidade (99%) para o diagnóstico definitivo (Freitas, 2002) (Kasper et al., 2007) (Carl-McGrath et al., 2007). O único tratamento potencialmente curativo passa pela remoção total do tumor e ressecção dos gânglios linfáticos. Na maioria dos casos, esta neoplasia é diagnosticada já em estádios avançados e a sobrevida global aos 5 anos é de 10 a 15% (Freitas, 2002).

Factores de Risco para Adenocarcinoma Gástrico Condicionados pela Dieta

I- Sal

Em 1959, foi pela primeira vez sugerido que a ingestão de Sal constituísse um factor de risco para o Adenocarcinoma Gástrico, por Sato et al. De facto, experiências com animais revelaram que a ingestão de Sal causa gastrite e potencia os efeitos de outros carcinogéneos gástricos, como os compostos N-nitroso, aumentando o seu efeito mutagénico e carcinogénico, como referem Tsugane e Sasazuki (2007).

Como tal, é biologicamente plausível que estes efeitos ocorram igualmente em humanos. Stadtländer e Waterbor (1999) defendem que o Sal lesa a mucosa gástrica, conduzindo a um estado de gastrite atrofica, conhecida lesão pré-neoplásica para o Adenocarcinoma Gástrico. Causa também um aumento da replicação celular, assim como o aumento da mutagenicidade de alimentos ricos em Nitritos.

Diversos estudos ecológicos corroboram esta constatação.

Joossens et al. (1996) levaram a cabo um estudo com base nos dados do Estudo Intersalt, em que foram recolhidas amostras da urina das 24 horas em 24 países (n=5756) de indivíduos entre os 20 e 49 anos de idade. Foram correlacionados os níveis médios de sódio com as taxas de mortalidade por Adenocarcinoma Gástrico de cada país. Foi encontrada uma correlação de Pearson de 0,7 para os homens e 0,74 para as mulheres (P<0,001).

Um estudo japonês, de Tsubono et al. (1997), aplicou um questionário de frequência alimentar com 38 itens a uma amostra de 634 homens e a 373 das suas esposas em 5 regiões do Japão. O coeficiente de correlação entre a mortalidade e o

consumo de vegetais em pickle foi de 0,36. Um estudo similar, também conduzido no Japão e pelos mesmos autores (1997), em 207 homens e em 165 das suas mulheres estimou em 0,45 a relação entre a ingesta diária de sódio e a taxa de mortalidade pela doença.

Nem todos os estudos caso-controlo estabelecem uma relação positiva entre a ingestão de alimentos salgados e o risco de doença.

Num estudo caso-controlo italiano, de Pelucchi et al. (2009) – citado mais adiante em pormenor – os autores obtiveram um Odds Ratio de 2,46 (95% de intervalo de confiança de 1,22 a 4,95) para o maior nível de ingestão do sódio, quando comparado com o menor (menos de 1,57g/dia).

Wang et al. (2009) publicaram uma revisão sobre o tema e citam 8 estudos caso-controlo realizados em Porto Rico, Espanha, Coreia, Itália, México, China e Estados Unidos da América que relacionam a ingestão total estimada de Sal na dieta com o risco para Cancro Gástrico. Os resultados encontrados mostraram um aumento, estatisticamente relevante (Odds Ratio entre 1,5 e 5,0), do risco para os níveis de ingestão mais elevados (por exemplo, mais de 43,27g/semana por oposição a menos de 6,98g/semana).

A mesma revisão refere 3 estudos caso-controlo da Bélgica, Reino Unido e Polónia que reportam aumento significativo do risco para a doença com o consumo de Sal de mesa com Odds Ratio de 1,6, 1,8 e 6,2, respectivamente. Contudo, os valores contraditórios abundam na literatura, como é citado pela revisão, com Odds Ratio sem significado estatístico.

Já quando os estudos caso-controlo se debruçam sobre a relação entre o consumo de alimentos preservados em Sal, nomeadamente peixe, os valores encontrados são significativos. A revisão de Wang et al. (2009) cita 4 estudos caso-

controlo, numa totalidade de 12, cujos Odds Ratio para os níveis mais elevados de consumo variam entre 1,4 e 5,5. Note-se que desses 4 estudos que evidenciam relação entre o consumo de peixe conservado em Sal e Adenocarcinoma Gástrico, 3 deles foram levados a cabo no Japão, que, como aqui já foi referido, é uma zona de elevado risco para a doença.

Quando considerados os estudos de coorte publicados nesta área, os resultados não são uniformes.

Um estudo norueguês de Sjødahl et al. (2008) avaliou a relação entre a ingestão estimada de Sal na dieta (através de questionário de frequência alimentar) e o risco de Adenocarcinoma Gástrico numa coorte de 73 133 indivíduos, dos quais 313 desenvolveram a doença nos 15 anos de follow-up. Os resultados mostraram que os indivíduos com maior nível de consumo não têm risco acrescido para a doença, quando comparados com indivíduos com nível de consumo de Sal inferior (Hazard Ratio 1,0, com intervalo de confiança a 95% de 0,7 a 1,4).

Estes resultados não estão de acordo com os que foram encontrados por Shikata et al. (2006) quando estudada esta relação numa população japonesa. A coorte era constituída por 2476 indivíduos, com idade mínima de 40 anos, seguidos durante um período de 14 anos. Durante o seguimento, foi diagnosticado Adenocarcinoma Gástrico em 93 indivíduos. A coorte foi dividida em 4 grupos consoante o consumo diário de Sal, nomeadamente menos que 10g/dia; 10 a 12,9g/dia; 13 a 15,9g/dia e mais de 16g/dia. Os resultados obtidos mostraram um risco substancialmente maior para a neoplasia em questão no segundo, terceiro e quarto grupos, quando comparados com o primeiro. Foram obtidos os seguintes Hazard Ratio: 2,42 para consumo diário de 10 a 12,9g de Sal; 2,10 para consumo diário de 13 a 15,9g de Sal e 2,98 para consumo superior a 16g diários de Sal.

Um estudo de coorte de Kurosawa et al. (2006), numa zona rural do Japão, envolveu 8035 indivíduos, dos quais 76 morreram com a neoplasia. Foi encontrado um aumento do risco relativo quando comparadas a ingestão mais moderada e a mais elevada de alimentos salgados (Risco relativo de 5,4; intervalo de confiança a 95% de 1,8 a 16,3; $P < 0,001$).

Os resultados discrepantes têm levado alguns investigadores a pensar noutras variáveis que possam interferir na relação entre o consumo de Sal e o Adenocarcinoma Gástrico. Uma das variáveis sugeridas refere-se à infecção por *Helicobacter pylori*.

De facto, estudos em animais mostraram que uma dieta rica em Sal potencia os efeitos carcinogéneos da bactéria em causa (Nozaki et al. 2003) (Kato et al. 2006).

Segundo Loh et al. (2007), elevadas concentrações de Sal poderiam aumentar a expressão de CagA do *Helicobacter pylori* e modificar a função das células epiteliais gástricas.

Num estudo já aqui citado (Shikata et al. 2006), foi encontrado um Hazard Ratio de 2,87 (95% de intervalo de confiança de 1,14 a 7,24) para consumo igual ou superior a 10g de Sal por dia em indivíduos com gastrite atrófica e infectados pelo *Helicobacter pylori*.

Wang et al. (2008) levaram a cabo um estudo epidemiológico com o objectivo de estabelecer uma relação entre a mortalidade por Adenocarcinoma Gástrico, consumo de sal e infecção por *Helicobacter pylori*. Foi analisada a mortalidade por Adenocarcinoma Gástrico em 67 províncias da China, padronizada para a idade (35 a 69 anos), apenas no sexo masculino, entre 1986 e 1988. A prevalência da infecção por *Helicobacter pylori*, excreção urinária de sódio e excreção urinária de nitratos foi avaliada em 1989, nas mesmas províncias. Após estratificação dos resultados foi observada uma relação positiva entre o sódio urinário e a mortalidade por

Adenocarcinoma Gástrico, nas províncias com prevalência de infecção superior a 71,6% ($r=0,4$, $p=0,0017$). Por outro lado, foi também encontrada uma associação positiva entre a prevalência da infecção pela bactéria e a mortalidade pela doença em causa, nas províncias em que a excreção urinária de sódio era igual ou superior a 5mg/mg de creatinina/ 12 horas ($r=0,5$, $p=0,002$). Quando a prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* era inferior a 71,6% ou a excreção urinária de sódio inferior a 5mg/mg de creatinina/12 horas, não foi observada uma relação positiva entre as outras variáveis em estudo.

Estes resultados são compatíveis com os de Lee et al. (2003) que, num estudo caso-controlo na Coreia, com 69 casos de Adenocarcinoma Gástrico e 199 controlos, avaliou a seropositividade para o *Helicobacter pylori*, os hábitos alimentares através de questionários de frequência alimentar e a preferência por alimentos salgados através de testes sensitivos. Os resultados mostraram que os indivíduos infectados e com preferência por dieta rica em Sal apresentavam um risco 10 vezes superior de desenvolver a doença, quando comparados com os indivíduos não infectados e com preferência por alimentos menos salgados ($p=0,047$).

Apesar da discordância entre alguns valores, podemos afirmar que os estudos caso-controlo mostram uma relação moderada a elevada entre o consumo de Sal e o risco de desenvolver Adenocarcinoma Gástrico.

Relativamente aos estudos prospectivos, os resultados contraditórios parecem mostrar que a elevada ingestão de Sal é um factor de risco acrescido em países de elevada incidência da doença (como sejam o Japão, a Coreia e a China) mas não em países de incidência reduzida como é exemplo a Noruega, segundo Sjødahl et al. (2008).

Por outro lado, os estudos parecem concordar que o Sal não é apenas um factor de risco para a doença, quando considerado isoladamente, mas também potencia o risco actuando sinergeticamente com a infecção por *Helicobacter pylori*.

Na apreciação dos resultados há, contudo, algumas questões a levantar. Em primeiro lugar, os estudos que consideram a mortalidade por Adenocarcinoma Gástrico, em detrimento do número de casos da doença, como são exemplos os estudos de Joossens et al. (1996), Tsubono et al. (1997) e Wang et al. (2008), podem não estabelecer uma relação correcta entre o consumo de Sal, o risco para a doença e a infecção por *Helicobacter pylori*. Isto porque a mortalidade depende de outras variáveis que não foram consideradas, como sejam o acesso aos cuidados de saúde, o estágio de evolução no momento do diagnóstico e a terapêutica instituída, enviesando assim os resultados.

Por outro lado, o estudo de Wang et al. (2008) considera apenas indivíduos do sexo masculino. Sendo do conhecimento geral que o sexo masculino apresenta maior incidência para Adenocarcinoma Gástrico, os resultados podem apresentar uma relação estatisticamente mais relevante do que aquela obtida caso se estudassem os dois sexos.

Há a referir, contudo, que a aplicação de questionários de frequência alimentar tem algumas limitações, nomeadamente a validade da sua aplicação a diferentes populações e a diversidade de composição, neste caso em Sal, do mesmo alimento, como referido por Wang et al. (2009). Assim sendo, a excreção urinária de sódio seria o método mais fidedigno para avaliar a exposição ao Sal, como defendido por aqueles autores. É, porém, um método proibitivo, especialmente em estudos que integrem grandes coortes com seguimentos de longa duração.

Por fim, é importante saber se os indivíduos estão ou não infectados pelo *Helicobacter pylori*. Caso for encontrada uma relação positiva entre a ingestão de Sal e

o risco para a neoplasia, a associação pode estar sobrevalorizada pela infecção, sem que esta outra variável tenha sido tida em conta.

Baseando-se em estudos experimentais e dados epidemiológicos, em 2003, a Organização Mundial de Saúde / Organização para a Alimentação e Agricultura declarou que a ingestão de alimentos preservados em Sal e a própria ingestão de Sal “provavelmente” aumentam o risco para Adenocarcinoma Gástrico. Segundo Tsugane (2005), o termo “provavelmente” é preferido ao termo “comprovadamente” devido à falta de estudos prospectivos bem como a existência de resultados controversos, como anteriormente referido.

Há, finalmente, que ter em consideração que a Organização Mundial de Saúde recomenda uma ingestão diária de 6g de Sal de forma a manter o balanço electrolítico do organismo, como citado por Ngoan e Yoshimura (2003).

Este é um valor claramente inferior ao encontrado por Polónia et al. (2006) que estimaram um consumo médio de 12,4g/dia de Sal numa amostra de quatro populações portuguesas, residentes no Norte do país.

Tendo em conta a realidade portuguesa em termos de incidência de Adenocarcinoma Gástrico, mas também de doenças cardiovasculares, o consumo diário de Sal impõe-se como um problema de saúde pública.

Sendo assim, parece defensável a redução da ingestão de alimentos ricos ou conservados em Sal e redução do Sal adicionado aos alimentos durante a sua confecção, na prevenção primária de Adenocarcinoma Gástrico.

II- Nitratos, Nitritos e Compostos N-Nitroso

Os indivíduos estão expostos diariamente a uma grande variedade de compostos N-Nitroso, cuja origem reside na dieta, fumo do tabaco, ambiente de trabalho e água ingerida (Bartsch e Spiegelharder, 1996). A síntese endógena dos mesmos contribui para 45 a 75% da exposição total, como descrito por Tricker e Preussmann (1997). Os Nitratos e os Nitritos (que resultam da redução dos Nitratos) ingeridos são os precursores da formação endógena de compostos N-Nitroso. No ambiente ácido do estômago, os Nitritos formam ácido nítrico que se decompõe em espécies reactivas de nitrogénio, as quais reagem com aminas e amidas e formam os compostos N-Nitroso, como citado por Jakszyn e González (2006).

Os compostos N-Nitroso foram já implicados numa ampla variedade de tumores em mais de 40 espécies estudadas, segundo Bartsch e Spiegelhalder (1996). Dois importantes compostos – N-nitrosodietilamina e N-nitrosodimetilamina – foram classificadas pela International Agency for Research on Cancer como possíveis carcinogéneos em humanos, grupo 2A.

No que refere à ingestão de Nitratos, esta é veiculada principalmente pelos vegetais, em especial os de folha, e pela água, segundo Jakszyn e González (2006). Tal deve-se, fundamentalmente, ao uso excessivo de fertilizantes, segundo o relatório da Comissão Europeia de 1997. Assim, a Comissão Europeia e a Organização Mundial de Saúde definem como nível aceitável de ingestão diária de Nitratos 3,7mg/kg de peso corporal.

Paradoxalmente ao que foi anteriormente exposto, a associação entre ingestão de Nitratos e o Adenocarcinoma Gástrico não é muito clara e alguns estudos revelam não existir associação de todo.

Um estudo caso-controlo de Kim et al. (2007), na Coreia do Sul, aplicou um questionário de frequência alimentar a 136 indivíduos com Adenocarcinoma Gástrico e a um igual número de controlos correspondentes em sexo e idade. O objectivo consistia em determinar como a ingestão de Nitratos em relação às Vitaminas Antioxidantes afecta o risco para Cancro Gástrico, por comparação à ingestão absoluta de Nitratos. Os resultados obtidos mostraram que os níveis elevados absolutos de ingestão de Nitratos (811mg/dia) não se associavam a aumento do risco para a doença (Odds Ratio de 1,13, 95% intervalo de confiança de 0,42 a 0,06). Contudo, foi encontrado um significativo aumento do risco com o aumento do Rácio Nitratos/Antioxidantes, em especial para elevados Rácios Nitratos/Vitamina E (Odds Ratio de 2,78, 95% intervalo de confiança 1,01 a 7,67) e Nitratos/Folatos (Odds Ratio de 3,37, 95% intervalo de confiança de 1,28 a 8,87). Os autores concluem que será mais eficaz uma estratégia de diminuição da ingestão de Nitratos em relação aos Antioxidantes na diminuição do risco, do que propriamente a diminuição global da ingestão de Nitratos.

Hernández-Ramírez et al. (2009) investigaram a relação entre a ingestão de Polifenóis, Nitratos, Nitritos e o risco de desenvolver Adenocarcinoma Gástrico, num estudo caso-controlo, na Cidade do México entre 2004 e 2005. O estudo incluía 257 indivíduos com a doença e 478 controlos. A ingestão dos elementos foi estimada utilizando um questionário de frequência alimentar. Os resultados mostraram um Odds Ratio de 1,92 (95% de intervalo de confiança de 1,23 a 3,02) para a ingestão de mais de 3,9mg/dia de Nitratos de origem animal enquanto o Odds Ratio para a ingestão de mais de 134,9mg/dia de Nitratos provenientes de frutas e vegetais era de 0,6 (95% de

intervalo de confiança de 0,40 a 0,97). Já quando se considerava a ingestão de Nitritos, foi encontrado um Odds Ratio de 1,56 (95% de intervalo de confiança de 1,02 a 2,4) para consumo superior a 0,4mg/dia de Nitritos de origem animal e um Odds Ratio de 0,77 (95% de intervalo de confiança de 0,5 a 1,18) para consumo superior a 0,2mg/dia de Nitritos com origem em frutas e legumes.

Estes resultados parecem absurdos tendo em conta o que já foi exposto sobre o potencial carcinogénico dos Nitratos. Contudo, há que ter em consideração que, sendo os vegetais a sua fonte mais significativa, esses mesmos vegetais são ricos em Antioxidantes como Vitamina A, C, E e polifenóis. Esses antioxidantes, segundo Grosse et al. (2006) inibem a formação de compostos N-Nitroso. Lee et al. (2006) defendem que, no ambiente ácido do estômago alguns polifenóis, como o ácido fenólico, reagem com os Nitritos e as espécies reactivas de nitrogénio. A importância dos antioxidantes será tratada com mais detalhe neste trabalho.

No que se refere a compostos N-Nitroso exógenos, eles são veiculados pela carne curada, alimentos fumados, alimentos preservados em sal, e em pickle (Tricker e Preussmann, 1991). Um estudo de 1996 de Bingham et al. revelou que a ingestão de carne vermelha tem um efeito dose-resposta na formação endógena de compostos N-Nitroso, medida nas fezes, situação que não se verifica com a carne branca. A produção endógena foi provada pela elevação de compostos N-Nitroso (aproximadamente 500µg/dia) quando comparada com os níveis dietéticos (13µg/dia). Foi anteriormente demonstrado por Wade e Castro (1990) que o óxido nítrico reage directamente com hemoglobina e a mioglobina, resultando a formação de compostos N-Nitroso. Mais, o ferro, no qual é rica a carne vermelha, parece ser fundamental para o crescimento de *Helicobacter pylori*, segundo Perez-Perez e Israel (2000).

González et al. (2006) estudaram a relação entre a ingestão de carne e o risco de Adenocarcinoma Gástrico num estudo de coorte no contexto EPIC - European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, estudo este que incluiu uma coorte de 521 457 indivíduos, entre os 35 e 75 anos, de 10 países europeus. A ingestão de carne foi avaliada por questionários validados e específicos para cada país. Foi ainda avaliada a presença de anticorpos G para o *Helicobacter pylori*. Nos 6,5 anos médios de follow-up foram diagnosticados 330 casos de Adenocarcinoma Gástrico.

Os resultados mostraram um aumento estatisticamente significativo do risco para Adenocarcinoma Gástrico não cardíaco com a ingestão elevada de carne, com um Hazard Ratio de 3,52 (95% de intervalo de confiança 1,96 a 6,34) para aumento de 100g/dia. Quando considerada a ingestão de carne vermelha, foi observado uma relação positiva, com Hazard Ratio de 1,73 (95% de intervalo de confiança de 1,03 a 2,88) para aumento de 50g/dia. Mais uma vez, não foi observada uma relação positiva para os Adenocarcinomas do Córdia. Já quando se considerou apenas o consumo de carne de aves não foi encontrada uma relação positiva entre o seu consumo e a doença. Pelo contrário, foi encontrada uma relação positiva entre o consumo de carne processada e o risco para Adenocarcinoma Gástrico não cardíaco, com aumento de 62% do risco do menor para o maior nível de ingestão. Foi encontrado um Hazard Ratio de 2,45 (95% de intervalo de confiança de 1,43 a 4,21) para aumento de 50g/dia.

Nos indivíduos que apresentavam anticorpos para o *Helicobacter pylori* foi encontrada uma relação positiva entre o total de carne ingerida e o risco para Adenocarcinoma Gástrico não cardíaco, com Hazard Ratio de 5,32 (95% de intervalo de confiança de 2,10 a 13,4) para 100g/dia de aumento de ingestão. De igual forma, foi obtido um Hazard Ratio de 2,67 (95% de intervalo de confiança de 1,20 a 5,93) para aumento de 50g/dia de aumento de ingestão de carne processada.

A exposição a compostos N-Nitroso exógenos e endógenos, ambos veiculados na dieta, na origem de Adenocarcinoma Gástrico, foi avaliada num estudo de Jakszyn et al. (2006) no contexto EPIC. Nos 6,6 anos que duraram, em média, o follow-up, foram diagnosticados 314 Adenocarcinomas Gástricos. A exposição exógena foi avaliada através da ingestão de Nitritos e Nitrosodimetilamina, a partir de questionários de frequência alimentar. Por outro lado, a exposição endógena foi estimada a partir da quantificação fecal de compostos N-Nitroso e também através da quantificação de ferro na carne ingerida. Os resultados demonstraram uma exposição muito superior aos compostos N-Nitroso endógeno. A Nitrosodimetilamina ingerida não foi associada a um risco aumentado para Adenocarcinoma Gástrico, com Hazard Ratio de 1,0, (intervalo de confiança a 95% de 0,70 a 1,43). Os compostos N-Nitroso endógenos, por sua vez, apresentavam uma associação positiva, mas não estatisticamente significativa, com Hazard Ratio de 1,18 (intervalo de confiança a 95% de 0,99 a 1,39). Contudo, e tendo em conta a localização do tumor, os compostos endógenos mostraram associação significativa com os Adenocarcinomas não localizados no Cárdia (Hazard Ratio de 1,42 intervalo de confiança de 95% de 1,14 a 1,78).

Uma revisão sistemática da literatura na área, de Jakszyn e González (2006), avaliou o impacto da ingestão de Nitritos e compostos N-Nitroso no risco de desenvolver Cancro Gástrico. No que se refere à ingestão global de Nitritos, 5 entre os 7 estudos caso-controlo analisados exibiam uma associação positiva, das quais 3 exibiam significado estatístico com Odds Ratio de 1,44, 1,64 e 1,71 (intervalo de confiança de 95%). Nos dois estudos de coorte analisados, um não mostrou associação positiva enquanto outro não exibia significado estatístico. Já para a ingestão global de compostos N-Nitroso, entre os 5 estudos caso-controlo, 4 reportaram uma associação positiva e, destes, 3 apresentaram significado estatístico com Odds Ratio de 1,51, 2,09 e 4,13

(intervalo de confiança de 95%). O único estudo de coorte analisado não revelou associação positiva.

Pelo que foi anteriormente exposto é possível concluir que, provavelmente, os Nitratos, os Nitritos e os compostos N-Nitroso, apesar de quimicamente semelhantes, estão associados a diferentes impactos na doença em apreço.

Começemos pelos Nitratos. Como referido anteriormente, a exposição humana a este composto deve-se essencialmente a frutas e legumes. Os dados epidemiológicos falham na demonstração de uma associação positiva entre a sua ingestão e o Adenocarcinoma Gástrico. Possivelmente, tal dever-se-á à ingestão concomitante de Vitaminas Antioxidantes que impedem a formação de Compostos N-Nitroso, estes sim, comprovados carcinogéneos. Esta hipótese ganha força ao considerarmos os resultados obtidos por Kim et al. (2007), que mostram aumento significativo do risco para a doença quando ocorre um aumento da razão entre Nitratos e Antioxidantes.

Paralelamente, Hernández-Ramírez et al. (2009) demonstraram uma associação negativa entre os Nitratos veiculados por frutas e legumes e o risco para Adenocarcinoma Gástrico. Contrariamente a isto, foi demonstrado que a ingestão de Nitratos de origem animal se associa a aumento do risco.

É portanto defensável que a ingestão de Nitratos não seja, em absoluto, um factor de risco para Adenocarcinoma Gástrico. Com mais propriedade, deverá falar-se num risco associado a Nitratos de origem animal ou a um défice de Antioxidantes.

Quando consideramos o efeito dos Nitritos, as evidências são semelhantes às já consideradas para os Nitratos, seus precursores. Apesar dos estudos caso-controlo referidos mostrarem um risco aumentado para a doença, as coortes, que por definição apresentam maior força estatística, não confirmam esse resultado. Assim os Nitritos podem representar risco para a doença, quando de origem animal.

Considerando agora o efeito dos compostos N-Nitroso, há a distinguir a exposição a compostos pré-formados ou sintetizados a nível endógeno. Para ambos os casos, a carne parece ser a sua fonte *major*. De facto, altos níveis de ingestão de carne foram associados a risco aumentado para Adenocarcinoma Gástrico, com excepção apenas para consumo de carne de aves, segundo resultados de González et al. (2006). Esta diferença explica-se, provavelmente, pela menor concentração de heme, implicada na formação de Compostos N-Nitroso, que caracteriza a carne das aves. É ainda de referir um aumento do risco com a elevada ingestão de carne em indivíduos infectados pelo *Helicobacter pylori*, o que mais uma vez não se verifica para a ingestão de carne de aves, provavelmente pela sua menor concentração de ferro.

Por outro lado, não parece haver uma diferença de risco entre os compostos N-Nitroso pré-formados ou sintetizados a nível endógeno, ainda que estes representem uma fracção superior.

Um dado curioso que tem sido observado nos estudos anteriormente citados diz respeito à diferença existente entre o risco observado para Adenocarcinoma Gástrico localizado, ou não, no Cárdia. De facto González et al. (2006) e Jakszyn et al. (2006) mostram que os factores de risco estudados não têm uma relação positiva para o risco de Adenocarcinoma Gástrico do Cárdia.

Tal facto pode levar-nos a pensar que resultados inconsistentes nessa matéria podem dever-se ao desenho dos próprios estudos, ao não considerarem como categorias distintas as diversas localizações da neoplasia. Mayne e Navarro (2002) defendem que o Adenocarcinoma do Cárdia partilha factores de risco com o Adenocarcinoma do Esófago, como sejam, a Doença do Refluxo Gastroesofágico, Esófago de Barrett e obesidade, e tal como ele, não se associa à infecção por *Helicobacter pylori*. Assim, é provável que o Adenocarcinoma do Cárdia tenha uma via patogénica diferente.

Há ainda a sublinhar o efeito do *Helicobacter pylori*, nem sempre considerado no desenho dos estudos, mas que parece ter um efeito sinérgico com os compostos N-Nitroso.

Num estudo sobre a evolução da alimentação portuguesa de 1987 a 1999 de Marques-Vidal et al. (2006), os resultados mostraram um aumento global, nos dois sexos e em todos os grupos etários, do consumo de carne e um desvio da alimentação portuguesa do padrão de dieta Mediterrânica para um padrão alimentar ocidental, tipicamente hiperproteico e hipercalórico.

Mais, o excesso de consumo de carne foi associado a aumento do risco da neoplasia colo-rectal, mama e próstata, como referido por González et al. (2006).

Posto isto, e apesar de serem necessários mais estudos prospectivos na matéria, creio ser defensável para a prevenção de Adenocarcinoma Gástrico uma diminuição da ingestão da carne vermelha e processada.

Factores Protectores para o Adenocarcinoma Gástrico Condicionados pela Dieta

III- Frutas e Legumes

O consumo de Frutas e Legumes é largamente reconhecido como protector contra o Adenocarcinoma Gástrico, como citado por Jakszyn et al. (2006).

Em 1997, um painel de especialistas da World Cancer Research Found e American Institute of Cancer Research concluiu que esses alimentos eram “comprovadamente” protectores, com base em estudos caso-controlo.

Contudo, alguns estudos de coorte têm mostrado que a protecção associada a esse consumo pode não ser tão significativa como antes se julgava. Em 2003, a Organização Mundial de Saúde concluiu que o consumo de Frutas e Vegetais “provavelmente” mas não “comprovadamente” estava associado a uma diminuição do risco da doença.

Nomura et al. (2003) levaram a cabo um estudo caso-controlo no Havai, com o objectivo de avaliar o impacto da dieta no risco de desenvolver Adenocarcinoma Gástrico. Para o efeito, foram aplicados questionários de frequência alimentar, que incluíam mais de 250 alimentos, a 300 indivíduos com a doença e 446 controlos. Os resultados mostraram, para os homens, um Odds Ratio de 0,5 (95% de intervalo de confiança de 0,3 a 0,9) para o maior nível de ingestão de vegetais de folha verde escura, 0,9 (95% de intervalo de confiança de 0,5 a 1,9) para os vegetais de folha verde clara e 0,5 (95% de intervalo de confiança de 0,3 a 1,1) para os vegetais amarelos. Já para as mulheres foram obtidos os seguintes Odds Ratios de 0,5 (95% de intervalo de confiança de 0,2 a 1,1), 1,1 (95% de intervalo de confiança de 0,4 a 2,9) e 0,6 (95% de intervalo

de confiança de 0,2 a 1,6) para o maior nível de ingestão de vegetais de folha verde escura, vegetais de folha verde clara e vegetais amarelos, respectivamente. Para a ingestão global de vegetais, os homens e as mulheres com níveis mais elevados de consumo (mais de 379g/dia e 343g/dia, respectivamente) apresentavam uma relação negativa, com Odds Ratio de 0,4 para a doença, quando comparados com indivíduos que reportavam menos consumo.

Larsson et al. (2006) desenvolveram um estudo de coorte na Suécia em que foram diagnosticados 139 casos de Adenocarcinoma Gástrico em 70 000 indivíduos. Concluiu-se que os indivíduos que consumiam 2,5 doses de vegetais por dia, comparativamente àqueles que consumiam menos de 1 dose, tinham um Hazard Ratio de 0,56 (95% intervalo de confiança 0,34-0,93). Para o consumo de fruta equivalente, o Hazard Ratio encontrado foi de 0,86 (95% intervalo de confiança 0,52-1,43).

Gonzalez et al. (2006) desenvolveram, no contexto EPIC, um estudo semelhante, em que foi feita distinção para a localização anatómica da neoplasia, bem como para o seu tipo histológico, segundo classificação de Lauren.

Os resultados obtidos mostram um Hazard Ratio de 1,15 (95% de intervalo de confiança de 0,78 a 1,70) para o maior nível de ingestão de Vegetais, no risco para Adenocarcinoma Gástrico. Já no que se refere à Fruta, o Hazard Ratio obtido foi de 0,99 (95% de intervalo de confiança de 0,68 a 1,42) para o maior nível de ingestão. Quando considerados os citrinos, o Hazard Ratio obtido foi de 0,88 (95% de intervalo de confiança de 0,63 a 1,24). Foi encontrada uma relação negativa, apesar de não estatisticamente relevante, entre a ingestão de citrinos e o Adenocarcinoma Gástrico do Cárdia, com Hazard Ratio de 0,77 (95% de intervalo de confiança de 0,47 a 1,22) por aumento de ingestão de 100g. Por outro lado, foi igualmente encontrada uma associação

negativa entre o tipo intestinal e a ingestão de vegetais, com Hazard Ratio de 0,66 (95% de intervalo de confiança de 0,35 a 1,22) por aumento de 100g de ingestão.

Inserido nesse estudo, foi efectuado um estudo caso-controlo em que se avaliou a relação entre a infecção por *Helicobacter pylori*, ingestão de Frutas e Vegetais e risco para a doença. Foi obtido um resultado positivo para protecção da doença em indivíduos infectados para níveis mais elevados de ingestão de citrinos e outras frutas frescas. Contudo, esse resultado não alcançou relevância estatística.

Resultados semelhantes foram verificados num estudo de coorte desenvolvido por Freedman et al. (2008) nos Estados Unidos da América, que incluiu 490 802 participantes, dos quais 394 desenvolveram Adenocarcinoma Gástrico durante os 4,5 anos que durou, em média, o follow-up. A alimentação dos indivíduos foi avaliada através de questionário que incluía 124 itens alimentares, cuja frequência de ingestão era categorizada de “nunca” a “duas ou mais vezes por dia”. Os resultados ajustados mostram um Hazard Ratio para a ingestão total de Frutas e Legumes para o risco de desenvolver a doença de 1,01 (95% de intervalo de confiança de 0,95 a 1,08), quando comparada a ingestão mais elevada com a menor. Para a ingestão de Fruta foi encontrado um Hazard Ratio de 1,04 (95% de intervalo de confiança de 0,95 a 1,14) e para a ingestão de Legumes, um Hazard Ratio de 0,98 (95% de intervalo de confiança de 0,88 a 1,08). Não houve alterações dos resultados quando consideradas as diferentes localizações da neoplasia.

Portanto, e em linha com outras coortes já aqui apresentadas, não foi observado neste estudo, um resultado que aponte inequivocamente para o efeito protector da ingestão de Frutas e Legumes.

Consideramos agora os resultados obtidos em coortes asiáticas.

Kobayashi et al. (2002) desenvolveram um estudo de coorte no Japão cujo objectivo era estudar o potencial efeito protector da ingestão de Fruta e Legumes no risco de desenvolver Adenocarcinoma Gástrico. A coorte era constituída por 19 304 homens e 20 689 mulheres. Os hábitos alimentares foram estudados através de questionário de frequência alimentar, que incluía 44 itens alimentares. O questionário incluía 4 itens para os Vegetais (folha verde, vegetais amarelos, brancos e em pickle), 1 item para total de Fruta e 2 itens para sumos (de Fruta e Vegetais). Durante o seguimento de 10 anos foram documentados 404 casos de Adenocarcinoma Gástrico. Após ajuste, os resultados mostraram um risco relativo para a doença de 0,64 (95% de intervalo de confiança de 0,45 a 0,92), quando comparada a ingestão de 1 ou mais vezes por semana de vegetais amarelos com ingestão menor que uma vez por semana. Para a ingestão de vegetais brancos o risco relativo obtido foi de 0,48 (95% de intervalo de confiança de 0,25 a 0,89), 0,76 (95% de intervalo de confiança de 0,39 a 1,48) para os vegetais de folha verde, 0,98 (95% de intervalo de confiança de 0,65 a 1,49) para os vegetais em pickle e 0,70 (95% de intervalo de confiança de 0,49 a 1,00) para a fruta.

Resultados semelhantes foram obtidos por Tsugane e Sasazuki (2007) numa coorte de 40 000 indivíduos em que foram diagnosticados 400 casos de doença. O risco relativo associado à ingestão diária ou superior comparada com a ingestão de menos que 1 vez por semana foi de 0,70 (95% intervalo de confiança de 0,49 a 1) para a Fruta, de 0,64 (95% de intervalo de confiança de 0,45 a 0,92) para Vegetais amarelos e 0,48 (95% intervalo de confiança de 0,25 a 0,89) para Vegetais brancos.

Os resultados obtidos por Kobayashi et al. (2002) e Tsugane e Sasazuki (2007) parecem mostrar que a ingestão de Frutas e Legumes constitui um factor de protecção para a doença, em populações de elevado risco para a mesma.

Uma meta-análise de Riboli e Norat (2003) pretendeu avaliar a associação entre a ingestão de Frutas e Vegetais e o risco de desenvolver diversos tipos de cancro, entre eles, Adenocarcinoma Gástrico. Foram considerados nessa meta-análise 17 estudos caso-controlo e 5 estudos de coorte para os Vegetais e 24 estudos caso-controlo e 7 de coorte para a Fruta. Os autores encontraram um risco relativo de 0,78 (95% de intervalo de confiança de 0,71 a 0,86) para aumento de 100g/dia de ingestão de Legumes nos estudos caso-controlo. Já para as coortes, o risco relativo era de 0,89 (95% de intervalo de confiança de 0,75 a 1,05). Para a Fruta, o risco relativo encontrado foi de 0,69 (95% de intervalo de confiança de 0,62 a 0,77) nos estudos caso-controlo e de 0,89 (95% de intervalo de confiança de 0,73 a 1,09) para os estudos de coorte.

Quando os autores consideraram o país onde os estudos tinham sido efectuados, o risco relativo para aumento de 100g/dia de ingestão de Vegetais foi de 0,75 (95% de intervalo de confiança de 0,66 a 0,84) na Europa, 0,80 (95% de intervalo de confiança de 0,63 a 1,00) nos Estados Unidos da América e de 0,92 (95% de intervalo de confiança de 0,86 a 0,98) na Ásia. Para o aumento de 100g/dia na ingestão de Fruta, o risco relativo estimado foi de 0,84 (95% de intervalo de confiança de 0,76 a 0,93) na Europa, 0,83 (95% de intervalo de confiança de 0,64 a 1,08) nos Estados Unidos da América e de 0,56 (95% de intervalo de confiança de 0,40 a 0,79) na Ásia.

Assim, os autores defendem que, no global, o efeito protector é mais acentuado para a Fruta do que para os Legumes, sendo igualmente mais acentuado nos estudos caso-controlo do que nas coortes. É também significativo que o efeito protector mais acentuado se verifique nos estudos asiáticos, por oposição aos europeus e norte americanos.

Os valores obtidos estão em conformidade com os relatados pela Agência Internacional de Pesquisa em Cancro (2003). Quando considerados 10 estudos de coorte

que analisavam a associação entre o consumo de Fruta e a doença, foi encontrado um valor sumário de risco de 0,85 (95% de intervalo de confiança 0,77-0,95). Contudo, quando considerados os estudos de caso-controlo (28) o risco relativo era de 0,63. Para o consumo de Vegetais, o valor sumário de risco encontrado para 5 estudos de coorte foi de 0,94 (95% de intervalo de confiança de 0,84 a 1,06), sendo estatisticamente pouco relevante. Já no que refere aos estudos de caso-controlo (20) o valor sumário apurado de risco relativo foi de 0,66 (95% intervalo de confiança de 0,61 a 0,71).

Lunet et al. (2005) concluíram numa meta-análise a 17 estudos de coorte, que existe uma associação inversa entre a ingestão de Fruta e o Adenocarcinoma Gástrico (Risco Relativo de 0,82, 95% intervalo de confiança de 0,73 a 0,93) e entre ingestão de Vegetais e Adenocarcinoma Gástrico (Risco Relativo de 0,88, 95% intervalo de confiança de 0,69 a 1,13). A associação inversa era mais acentuada quando o período de follow-up era superior a 10 anos: 0,66 para a fruta e 0,71 para os vegetais. Contudo, não era encontrada nenhuma evidência de protecção quando consideradas as mortes por Adenocarcinoma Gástrico (1,08 para Fruta e 1,05 para Vegetais).

Posto isto, e apesar das Frutas e Legumes serem, classicamente, considerados como alimentos protectores do Adenocarcinoma Gástrico, há algumas considerações a tecer sobre a temática.

Como foi demonstrado, os estudos caso-controlo documentam uma relação inversa e estatisticamente relevante, entre os supra-citados alimentos e o risco para a doença, relação essa que não é confirmada pelos estudos de coorte.

De facto, os estudos caso-controlo são mais propensos a enviesamento, nomeadamente de selecção da amostra. Em concreto, o grupo de controlos pode ser constituído por indivíduos preocupados com a saúde e com hábitos de vida saudáveis. Por outro lado, podem ocorrer enviesamentos relativos aos hábitos alimentares descritos

pelos casos, por exemplo, a modificação dos mesmos devido ao início da sintomatologia.

Por oposição, os estudos de coorte parecem ser estudos consistentes, quer pela sua dimensão, quer pelo tempo de seguimento, e bem assim, por evitar enviesamentos descritos para os estudos caso-controlo.

Porém, é de realçar a associação inversa entre a ingestão de Fruta e Legumes e o risco para Adenocarcinoma Gástrico documentada nos estudos asiáticos, por oposição aos estudos referentes a populações ocidentais.

Tal sugere que os alimentos em apreço tenham um efeito protector mais acentuado nas populações de risco, como são as dos países orientais.

Por outro lado, as meta-análises demonstram que a ingestão de Fruta possa ter um efeito protector mais acentuado que a ingestão de Legumes.

Assim, e em face ao que foi referido, é defensável que a Fruta e os Legumes possam ter um efeito protector contra o Adenocarcinoma Gástrico, conforme o que foi defendido pela Organização Mundial de Saúde, em 2003, ainda que sejam necessários mais estudos prospectivos sobre o tema.

IV- Vitaminas Antioxidantes

Apesar da importância, ainda que relativa, da ingestão de Frutas e Legumes na protecção contra Adenocarcinoma Gástrico, não é claro qual dos seus constituintes exerce esse papel.

É do conhecimento geral que tais alimentos são ricos em Vitamina A, C, folatos e carotenóides. Crê-se que esses micronutrientes possam intervir na carcinogénese, nomeadamente através do seu efeito antioxidante (Tsugane e Sasazuki, 2007) (Carl-McGrath et al. 2008). Drake et al. (1996) defendem que a Vitamina C actua como antioxidante, devido ao seu efeito quelante de espécies reactivas de oxigénio produzidas no estômago, sendo também inibidora da produção de compostos N-Nitroso. Por outro lado, Ha et al. (2009) defendem que a Vitamina C induz a apoptose das células neoplásicas gástricas através da expressão aumentada do receptor da transferrina, numa via dependente de p38-MAPK. Steinmetz e Potter (1991) defendem que o efeito anticarcinogénico dos carotenos se deve às suas propriedades antioxidantes e de regulação da diferenciação celular.

Stahelin et al. (1991) estudaram uma coorte de 2441 indivíduos, tendo 20 deles morrido com a doença nos 12 anos de follow-up. Foi demonstrado que esses indivíduos tinham um nível sérico de Vitamina C 20% inferior ao dos restantes.

Os resultados sugerem, portanto, que a quimioprevenção com Vitamina C poderia ter resultados benéficos. De facto, Sasazuki et al. (2003) ensaiaram um tratamento com suplementos desta vitamina durante 5 anos e encontraram uma diferença assinalável entre o grupo que tomou 500 mg/dia e o que tomou 50 mg/dia

($p=0,046$), através da medição do rácio pepsinogénio I/pepsinogénio II, um marcador da atrofia da mucosa gástrica.

De igual forma, um estudo prospectivo na China conduzido por Blot et al. (1993) mostrou uma diminuição de 20% do risco de óbito com suplemento de 15 mg/dia de β -caroteno, 30 mg/dia de α -tocoferol e 50 μ g/dia de selénio, durante 5,25 anos.

Para além da Vitamina C, outros micronutrientes parecem exercer um efeito protector, como evidencia um estudo de Larsson et al. (2006) que mostra que a deficiência em folato, bem como alterações genéticas das enzimas envolvidas no seu metabolismo, aumentam o risco para a doença.

A infecção por *Helicobacter pylori* é reconhecida como indutora de stress oxidativo, quer devido ao infiltrado inflamatório, segundo Felley et al. (2002), quer devido à formação de radicais anião superóxido (O_2^-) pelas células das glândulas do fundo, como defendem Teshima et al. (1998). Por outro lado, a infecção parece diminuir os níveis de Vitamina C no suco gástrico (Ruiz et al. 1994) (Rokkas et al. 1995), o que pode ser explicado pela diminuição global da secreção aquando da patologia gástrica, como demonstrado por Zhang et al. (1998). A infecção é também responsável pela reduzida disponibilidade sistémica da Vitamina C ingerida, segundo Woodward et al. (2001).

Jenab et al. (2006), no contexto EPIC, conduziram um estudo caso-controlo multicêntrico que pretendia avaliar a relação entre a Vitamina C ingerida e o seu nível plasmático, com a infecção por *Helicobacter pylori* e o Adenocarcinoma Gástrico. Foram avaliados 215 casos de doença contra 416 controlos (idade média de 59 anos), com avaliação histopatológica do tumor, questionário de frequência alimentar e cálculo de ingestão total de calorias e Vitamina C, doseamento plasmático de Vitamina C e

ELISA para anticorpos IgG específicos para *Helicobacter pylori*. Foi encontrada uma associação inversa entre a doença e a concentração plasmática de Vitamina C – Odds Ratio 0,55, 95% intervalo de confiança de 0,31 a 0,97). Demonstrou-se também que a protecção para a doença era mais pronunciada para concentrações plasmáticas superiores de Vitamina C quando os sujeitos ingeriam níveis médios ou elevados de carne vermelha ou processada. Não foi encontrada uma diferença estatisticamente assinalável entre as concentrações plasmáticas de Vitamina C na infecção por *Helicobacter pylori* ($42,1 \pm 1,1 \mu\text{mol/L}$) e na ausência de infecção ($39,4 \pm 1,8 \mu\text{mol/L}$).

Contudo, e ao contrário de outros estudos, não foi encontrado uma relação entre a quantidade de Vitamina C ingerida e o risco de Adenocarcinoma Gástrico.

Uma outra vitamina com efeito reconhecidamente antioxidante é a Vitamina E. Carman et al. (2009) pretenderam avaliar o efeito das diferentes formas de Vitamina E (α -tocoferol, γ -tocoferol e suplementos de Vitamina E) no desenvolvimento de Adenocarcinoma Gástrico. Foi seleccionada uma coorte de 492 559 indivíduos, nos Estados Unidos da América, que responderam a um questionário validado de frequência alimentar, a partir do qual se estimou a ingestão de Vitamina E. Os sujeitos foram seguidos, em média, durante 8 anos, e, nesse período, foram registados 327 casos de Adenocarcinoma Gástrico não localizado ao Cárdia. Os resultados obtidos mostram um Hazard Ratio de 0,84 (95% de intervalo de confiança de 0,61 a 1,16) para a ingestão de 7,79 mg/dia de α -tocoferol. Para o γ -tocoferol, os resultados mostram um Hazard Ratio de 0,97 (95% de intervalo de confiança de 0,91 a 1,05) por aumento de 3,11 mg de ingestão diária. No que se refere ao suplemento de Vitamina E, o Hazard Ratio encontrado foi de 0,68 (95% de intervalo de confiança de 0,36 a 1,26) para consumo superior a 360 mg/dia.

Numa tentativa de esclarecer que constituintes das Frutas e Legumes possam potenciar o efeito protector daqueles alimentos, Pelucchi et al. (2009) desenvolveram em Itália um estudo caso-controlo que incluía 230 indivíduos com Adenocarcinoma Gástrico e 547 controlos, tendo sido sujeitos a um questionário de frequência alimentar, detalhado e validado. Quando comparados os maiores com os menores níveis de ingestão, os autores encontraram um Odds Ratio de 0,5 (95% de intervalo de confiança de 0,27 a 0,93) para a Vitamina E, 0,52 (95% de intervalo de confiança de 0,32 a 0,87) para α -caroteno e 0,42 (95% de intervalo de confiança de 0,25 a 0,71) para β -caroteno. A relação inversa não era tão marcada para a Vitamina C (Odds Ratio de 0,67, 95% de intervalo de confiança de 0,39 a 1,14) ou mesmo inexistente para os folatos (Odds Ratio de 1,65, 95% de intervalo de confiança de 0,88 a 3,11) e para o retinol (Odds Ratio de 1,50, 95% de intervalo de confiança de 0,90 a 2,50).

Com o mesmo objectivo, Lunet et al. (2006) desenvolveram um estudo caso-controlo em Portugal, que incluiu 233 casos e 311 controlos, aos quais foi aplicado um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar e recolhidas amostras de sangue para doseamento de anticorpos IgG para *Helicobacter pylori*. Quando comparado o maior nível de ingestão com o menor, os Odds Ratios estimados foram de 0,56 (95% de intervalo de confiança de 0,33 a 0,95) para a Vitamina C, 0,76 (95% de intervalo de confiança de 0,46 a 1,24) para a Vitamina E e de 0,94 (95% de intervalo de confiança de 0,57 a 1,54) para os carotenóides. O status de infecção não fez variar os resultados obtidos.

Um estudo caso-controlo japonês, desenvolvido por Persson et al. (2008) pretendeu avaliar a relação do nível plasmático de carotenos, retinol e tocoferol e o desenvolvimento da doença em apreço. Foram seleccionados 511 casos e 511 controlos, tendo sido aplicados questionários de frequência alimentar e recolhidas amostras de

sangue para o doseamento dos compostos em estudo e de anticorpos IgG para o *Helicobacter pylori*. Os resultados mostraram um Odds Ratio de 0,65 (95% de intervalo de confiança de 0,42 a 1,00) para o terceiro nível de ingestão mais elevado de α -caroteno e de 0,46 (95% de intervalo de confiança de 0,28 a 0,75) para o maior nível de ingestão de β -caroteno. Para o tocoferol e retinol não foi encontrado um efeito protector. Nos homens, foi registado uma redução do risco para a doença com o aumento da ingestão de α e β -caroteno (Odds Ratio de 0,6, 95% de intervalo de confiança de 0,36 a 1,00, $P=0,04$ e Odds Ratio de 0,47, 95% de intervalo de confiança de 0,27 a 0,81, $P<0,01$, respectivamente). Contudo, não foi obtida uma relação estatisticamente significativa para as mulheres, apesar destas, em média, apresentarem concentrações plasmáticas mais elevadas de α e β -caroteno. Os resultados não foram alterados após ajuste referente à infecção por *Helicobacter pylori*.

Os efeitos protectores da Vitamina A e seus derivados verificados nos estudos caso-controlo são confirmados pela coorte estudada por Larsson et al. (2007). A amostra era constituída por 82 002 adultos suecos entre os 45 e 83 anos, a quem foi feito um questionário de frequência alimentar (96 itens), para estimativa da ingestão dos compostos. Nos 7 anos de follow-up, foram diagnosticados 139 casos de doença. Os resultados mostraram que indivíduos com ingestão mais elevada de Vitamina A e retinol por oposição àqueles com menor ingestão tinham uma redução de 40 a 60% do risco para a doença. Para o consumo de elevadas doses de α e β -caroteno, por oposição aos consumo de doses mais baixas, foi obtido um risco relativo de 0,5 (95% de intervalo de confiança de 0,30 a 0,83) e 0,55 (95% de intervalo de confiança de 0,32 a 0,94), respectivamente. Outros carotenóides, como luteína, licopeno, zeaxantina e β -criptoxantina, não foram associadas a diminuição do risco.

Pelo que foi anteriormente exposto, é teoricamente possível que, a verificar-se os efeitos protectores das Frutas e Legumes, a Vitamina A e seus semelhantes, a Vitamina C, a Vitamina E, micronutrientes com grande expressão naqueles alimentos, sejam os responsáveis por esses efeitos.

O efeito da vitamina C permanece controverso. Enquanto Lunet et al. (2006) defendem que a mesma tem um efeito protector, outros autores como Jenab et al. (2006), não confirmam essa relação nos seus estudos. A discordância que se encontra nos estudos poderá dever-se à forma como se quantifica a exposição à Vitamina C, se através da dose ingerida, se através do doseamento plasmático. Neste último método já entrarão outras variáveis para além da ingestão alimentar, como sejam aquelas de que depende a absorção da vitamina. Por outro lado, é igualmente importante conhecer o status de infecção por *Helicobacter pylori*, dado que segundo Woodward et al. (2001) a infecção altera a sua biodisponibilidade.

No que se refere à Vitamina A e carotenos, existe uma clara diminuição do risco para Adenocarcinoma Gástrico com o seu consumo, como provam os trabalhos de Larsson et al. (2007), Persson et al. (2008) e Pelucchi et al. (2009). Porém o estudo de Lunet et al. (2006) não apresenta resultados semelhantes, o que poderá indicar que, na população portuguesa, a Vitamina A e os carotenos não induzam protecção para a doença. Por outro lado, foi observado que os carotenóides, como a luteína, o licopeno e outros, que não possuem actividade tipo Vitamina A, não condicionam efeito protector. Assim, e em face aos outros dados apresentados, podemos afirmar que a Vitamina A e carotenos (que têm efeitos semelhantes), são protectores para a doença.

Por fim, e apesar de a Vitamina E ser reconhecida com antioxidante, o seu efeito não foi confirmado pelos estudos epidemiológicos.

Posto isto, coloca-se a questão da utilização de suplementos vitamínicos, nomeadamente de vitamina A e C, para a profilaxia da doença. Apesar de tal estratégia parecer resultar em populações de risco, como defendem Blot et al. (1993) e Sasazuki et al. (2003), há que considerar o risco de hipervitaminoses. Como tal, parece mais razoável a ingestão de alimentos ricos em Vitamina A e C (citrinos, kiwi, manga, cenoura, tomate...). Eventualmente, existirão interacções multivitamínicas impossíveis de avaliar nos estudos, que contribuirão para o efeito final e que não são reprodutíveis nos suplementos.

V- Chá Verde e Chá Preto

O Chá Verde, largamente consumido nos países asiáticos, é rico em polifenóis. Estudos têm demonstrado os seus efeitos na carcinogénese, nomeadamente na modelação das vias transdutoras de sinal, inibindo, dessa forma, a proliferação celular, induzindo apoptose, inibindo a invasão tumoral e a angiogénese (Mukhtar e Ahmad, 2000) (Yang et al. 2002) (Moyers e Kumar, 2004).

Os polifenóis do chá verde são também importantes inibidores da formação de compostos N-Nitroso (d'Ischia et al. 2006) (Lee et al. 2006). Estudos em diversas espécies animais mostraram que a administração de extractos de polifenóis do Chá Verde inibe a carcinogénese em vários órgãos, nomeadamente no estômago (Yang e Wang, 1993) (Yang et al. 1997).

Por outro lado, foi sugerido que o Chá Verde possa possuir propriedades antimicrobianas (Horiba et al. 1991) (Yam et al. 1997), pelo que poderá influenciar a infecção por *Helicobacter pylori*.

Os estudos caso-controlo têm apontado para uma diminuição do risco para Adenocarcinoma Gástrico com o consumo de Chá Verde, apesar de não estatisticamente relevante. O relatório da World Cancer Research Found (1997) cita um estudo caso-controlo chinês que identificou uma protecção condicionada pela dose ingerida e um estudo japonês que concluiu haver uma redução do risco, estatisticamente significativa, para o consumo igual ou superior a 10 chávenas de Chá Verde por dia.

Um estudo caso-controlo de Setiawan et al. (2001) avaliou os efeitos do Chá Verde no risco de gastrite crónica e cancro gástrico numa população chinesa. Foram seleccionados 133 casos de cancro, 166 casos de gastrite crónica e 433 controlos. O

consumo de Chá foi avaliado por número de chávenas por semana, anos de consumo e quilos de Chá Verde consumidos por mês. Os resultados obtidos mostraram um efeito protector do Chá Verde para o cancro gástrico (Odds Ratio de 0,52, 95% de intervalo de confiança de 0,29 a 0,94) e para a gastrite crónica (Odds Ratio 0,49, 95% de intervalo de confiança de 0,31 a 0,77). Os anos de consumo mostraram um efeito dose-resposta.

Tsubono et al. (2001) desenvolveram um estudo de coorte no Norte do Japão que incluía 26 311 indivíduos, dos quais 419 desenvolveram Adenocarcinoma Gástrico nos 8 anos de seguimento. Os indivíduos responderam a um questionário de frequência alimentar que incluía o consumo de Chá Verde. Os resultados mostraram um risco relativo para os homens de 1,3, 1,2 e 1,5 quando eram consumidos 1 a 2, 3 a 4 e 5 ou mais chávenas de chá por dia, respectivamente, quando comparadas com menos de uma chávena por dia. Para as mulheres os resultados obtidos foram de 0,8, 0,7 e 0,8, respectivamente.

Estes resultados são compatíveis com os de Hoshiyama et al. (2002), num estudo de coorte semelhante no Japão. Os riscos relativos encontrados para o consumo de 1 a 2, 3 a 4, 5 a 9 e mais de 10 chávenas por dia, quando comparados com o consumo de menos de uma chávena por dia foram os seguintes: 1,6, 1,1, 1,0 e 1,0, respectivamente para os homens e 1,1, 1,0, 0,8 e 0,8, respectivamente para as mulheres.

Numa série mais recente, de Tsugane e Sasazuki (2007), com 73 000 indivíduos dos quais 890 com Adenocarcinoma Gástrico, não foi encontrada uma associação negativa entre o consumo de Chá Verde e o risco para a doença nos homens. Para as mulheres, contudo, foi encontrada uma diminuição do risco para a doença. Os riscos relativos obtidos para as mulheres foram as seguintes: 0,85, 1,04, 0,67 para o consumo diário de 1 a 2, 3 a 4 e 5 ou mais, respectivamente, quando comparadas com o consumo de menos de uma chávena por dia. Curiosamente, a associação inversa positiva nas

mulheres era mais consistente para os tumores da porção distal com um risco relativo de 0,51 para o consumo de 5 ou mais chávenas de chá verde por dia.

Os resultados dos estudos de coorte são consistentes e podemos concluir que há uma associação positiva entre o consumo de chá verde e protecção contra o Adenocarcinoma Gástrico, protecção essa que parece ser mais importante nas mulheres e para níveis elevados de consumo.

O Chá Preto, por seu lado, tem apenas 30% da quantidade total de polifenóis presentes no chá verde. Contudo, Yang et al. (1997) defendem que as suas propriedades anticarcinogéneas são equiparáveis. Não obstante, os estudos caso-controlo e de coorte efectuados não têm demonstrado redução do risco de Adenocarcinoma Gástrico com o consumo de Chá Preto. Um estudo japonês de Khan et al. (2004) cita mesmo um aumento estatisticamente não significativo do risco da doença com o consumo de Chá Preto. Contudo esse estudo não teve em conta outros factores de risco.

Apesar de comprovadas as propriedades anticarcinogénicas do Chá Verde, *in vivo* e *in vitro*, os estudos epidemiológicos não apoiam, claramente, esta evidência. Ainda que possa haver uma associação positiva, esta não é estatisticamente relevante e só existe para consumos muito elevados de chá verde (5 ou mais chávenas por dia ou mais de 10 chávenas, segundo os trabalhos). Note-se ainda que a relação de protecção é mais importante nas mulheres o que pode dever-se a factores de risco presentes nos homens e não considerados nos estudos, que acabam por anular o potencial efeito benéfico do Chá Verde.

É possível, portanto, afirmar que o consumo de Chá Verde não é um factor *major* de protecção contra o Adenocarcinoma Gástrico.

Padrões Alimentares e Adenocarcinoma Gástrico

Para além de conhecer o impacto de determinadas substâncias, nutrientes e alimentos no desenvolvimento do Adenocarcinoma Gástrico, torna-se também prioritário estudar a importância de padrões alimentares. Segundo Willet (1998) este tipo de abordagem pode facilitar a avaliação do “risco versus protecção” ao eliminar a sobreposição entre alimentos, grupos alimentares e nutrientes. Hu (2002) defende, igualmente, esta metodologia como a indicada para avaliar o efeito combinado de diversos alimentos.

Um estudo caso-controlo no Uruguai, desenvolvido por De Stefani et al. (2004), pretendeu avaliar a relação entre a ingestão de grupos alimentares com o risco de desenvolver Adenocarcinoma Gástrico. O estudo teve a duração de 4 anos. Foram seleccionados 240 casos e 1734 controlos, combinado por idade, sexo e local de residência. Foram feitos questionários de frequência alimentar. Os resultados obtidos mostraram um aumento significativo do risco para consumo de carne processada e salgada, carne estufada, arroz, pão branco, sementes, tubérculos e total de alimentos ricos em amido. Os Odds Ratio mais elevados foram obtidos para o consumo de arroz (2,16, 95% de intervalo de confiança de 1,46 a 3,20) e carne estufada (2,02, 95% de intervalo de confiança de 1,36 a 2,99). Relativamente aos alimentos associados a uma diminuição do risco, foram encontrados resultados significativos para o consumo de ovos, vegetais crus, total de vegetais, citrinos, outras frutas, total de fruta, total de vegetais e fruta, leguminosas, total de alimentos derivados de plantas, café e chá. O Odds Ratio mais significativo foi obtido para os vegetais crus (0,38, 95% de intervalo de confiança de 0,26 a 0,57). Foram estudados igualmente três padrões alimentares: um

caracterizado pela elevada ingestão de alimentos ricos em amido, um padrão denominado “saudável”, caracterizado pela ingestão de carne branca, laticínios, vegetais crus e fruta e, finalmente, um padrão misto caracterizado pela ingestão de carne vermelha, carne processada, ovos e leguminosas. Os resultados mostraram um aumento significativo do risco para o padrão de alimentos ricos em amido (Odds Ratio de 2,51, 95% de intervalo de confiança de 1,54 a 4,10). Já o padrão saudável mostrou uma redução do risco para níveis de consumo mais elevados (Odds Ratio de 0,48, 95% de intervalo de confiança de 0,32 a 0,71) enquanto o padrão misto não foi associado a risco aumentado para Adenocarcinoma Gástrico (Odds Ratio de 0,99, 95% de intervalo de confiança de 0,65 a 1,52).

Quando considerados dados de um país de risco como o Japão, podemos constatar que os resultados são semelhantes. Kim et al. (2004) desenvolveram um estudo prospectivo com 42 112 indivíduos, dos quais 400 desenvolveram Adenocarcinoma Gástrico nos 10 anos de follow-up. Foram definidos três padrões de consumo alimentar: o “tradicional” (vegetais em pickle, peixe salgado, ovas de peixe, peixe fresco, arroz, sopa miso e bebidas alcoólicas), o “saudável” (vegetais, frutas, produtos à base de soja, cogumelos, leite, amendoins e algas) e o “ocidental” (carne vermelha e branca, queijo, pão e manteiga). O padrão alimentar “tradicional” foi positivamente associado a um risco aumentado para a doença em ambos os sexos, com riscos relativos para níveis de ingestão mais altos de 2,88 para homens e 2,40 para mulheres. Já os resultados para o padrão “saudável” mostraram uma diminuição do risco apenas nas mulheres, com um risco relativo de 0,56 para níveis de ingestão mais elevados. Os resultados para o padrão alimentar “ocidental” não evidenciaram relação com a doença.

Um estudo caso-controlo desenvolvido por Campbell et al. (2008) avaliou a associação entre padrões alimentares, um índice de score alimentar e o risco de Adenocarcinoma Gástrico em 1169 casos e 2332 controlos no Canadá entre 1995 e 1997. Foram definidos dois padrões: um denominado “prudente” com elevado consumo de frutas, vegetais e peixe, e outro denominado “ocidental” com elevado consumo de batatas fritas, refrigerantes, pão branco, hambúrgueres, ovos e bacon. O estudo revelou uma associação positiva entre o padrão “ocidental” e o risco de Adenocarcinoma Gástrico nos homens (Odds Ratio: 1,44, 95% intervalo de confiança de 1,03 a 2,02) e nas mulheres (Odds Ratio: 1,86, 95% intervalo de confiança de 1,20 a 2,89). O padrão “prudente” revelou uma diminuição de risco para as mulheres (Odds Ratio: 0,58 95% intervalo de confiança de 0,37 a 0,92), mas não nos homens.

Estes resultados estão de acordo com os obtidos por Bertuccio et al. (2009) num estudo caso-controlo em Itália, com 230 doentes com Adenocarcinoma Gástrico e 547 controlos. Foram aplicado questionários de frequência alimentar e foram definidos quatro padrões, caracterizados pelos seus micronutrientes: “produtos animais” (proteínas animais, riboflavina, colesterol, fósforo, cálcio e zinco), “vitaminas e fibras” (vitamina C, fibras totais, potássio, folatos, β -carotenos e hidratos de carbono solúveis), “ácidos gordos insaturados de origem vegetal” (vitamina E, ácido linoleico, ácido linolénico, ácidos gordos mono e poliinsaturados) e “amidos” (amido, proteínas vegetais e sódio). Os resultados obtidos mostraram um aumento do risco para os padrões “produtos animais” e “amidos” (Odds Ratios de 2,13 e 1,67, respectivamente) em contraste com o padrão “vitaminas e fibras” que mostrou uma associação inversa para a doença (Odds Ratio de 0,60). Já o padrão “ácidos gordos insaturados de origem vegetal” não mostrou associação inversa negativa.

Na mesma linha de investigação, Buckland et al. (2010) desenvolveram um estudo de coorte cujo objectivo consistia em avaliar a associação entre a dieta Mediterrânica e a incidência de Adenocarcinoma Gástrico. A dieta Mediterrânica, segundo Willett (1995), consiste no elevado consumo de fruta, vegetais, cereais, peixe, azeite, consumo moderado de vinho tinto, baixo a moderado consumo de carne vermelha, sendo um padrão alimentar tradicional descrito nos anos 60 nos países banhados pelo Mar Mediterrâneo. O estudo envolveu 485 044 indivíduos entre 35 e 70 anos, de 10 países europeus entre 1992 e 1998. Foram diagnosticados 449 casos de Adenocarcinoma Gástrico no follow-up (duração média de 8,9 anos). A adesão à dieta Mediterrânica foi avaliada por um score que incluía três cut-offs: baixa adesão (0 a 6), média adesão (7 a 10) e elevada adesão (11 a 18), cuja pontuação se baseou na soma dos pontos obtidos nos seguintes grupos: fruta, vegetais, legumes, peixe, cereais, carne e lacticínios, azeite e álcool.

O estudo revelou que uma adesão elevada a esta dieta quando comparada a uma baixa adesão está associada com uma redução significativa do risco global de Adenocarcinoma Gástrico (Hazard Ratio de 0,67, 95% intervalo de confiança de 0,47 a 0,94), sendo que o aumento de uma unidade no score corresponde a uma diminuição de 7% do risco global (95% intervalo de confiança de 0,89 a 0,99).

Bastos et al. (2010) levaram a cabo em Portugal um estudo com 591 casos de Adenocarcinoma Gástrico e 1463 controlos em que se pretendia avaliar o risco de 3 padrões alimentares na doença, usando um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar que compreendia 82 categorias de alimentos e de bebidas. Os padrões definidos foram: I- elevado consumo de fruta e lacticínios; II- baixo consumo de fruta, salada, vegetais, lacticínios, peixe e carne; III- elevado consumo de todos os grupos alimentares com baixa ingestão de sopa de vegetais. Relativamente ao padrão I, o

padrão II foi associado a um aumento de 1,7 do risco para a doença, mas não foi encontrada uma associação significativa para o padrão III (Odds Ratio de 0,80, 95% intervalo de confiança de 0,57 a 1,14).

Estes estudos vêm reforçar a importância da Fruta e dos Vegetais na protecção contra a doença em questão e o risco condicionado pela alimentação rica em Sal e em carne vermelha e processada.

Uma vantagem que este tipo de estudo tem por comparação àqueles que avaliam alimentos mais específicos, prende-se com a possibilidade de enquadrar os hábitos alimentares de uma população e contribuir para a sua mudança (Campbell et al. 2008) (Buckland et al. 2010).

Os estudos baseados nos padrões alimentares de uma população, em contraste com a avaliação de alimento ou nutriente, permitem obter igualmente uma percepção mais alargada de como esses hábitos contribuem ou não para um risco aumentado de Adenocarcinoma Gástrico.

Porquanto se possa defender o papel que determinado alimento ou nutriente possa desempenhar, dificilmente esse mesmo alimento contribuirá sozinho para um processo complexo, como é a carcinogénese.

Importa, portanto, avaliar, tanto quanto é possível, a sinergia entre os alimentos e os seus componentes.

Os estudos apresentados parecem concordar que uma alimentação rica em legumes, fruta, peixe e carne branca condiciona protecção contra o Adenocarcinoma Gástrico (De Stefani et al. 2004) (Bertuccio et al. 2009) (Buckland et al. 2010).

Contudo, alguns estudos defendem que esse padrão alimentar só condiciona protecção acrescida nas mulheres, levando a crer que existe um factor protector adicional nestas ou então um factor de risco nos homens, que não tenha sido estudado.

De facto, sabemos que é nos homens que se verificam hábitos etílicos e tabágicos mais acentuados, que podem igualmente contribuir para o desenvolvimento da doença.

Por outro lado, os estudos são consistentes na constatação do risco aumentado condicionado por dietas ricas em carne vermelha, carne processada e salgada, peixe salgado, pickles, arroz e “fast-food”.

É igualmente notório os resultados consistentes, quando comparadas dietas e tradições alimentares tão distintas quanto a dieta asiática e a ocidental, nomeadamente no que se refere ao consumo de amido (presente no arroz, pão e batata). De Stefani et al. (2004) encontraram um Odds Ratio de 2,16 de risco para a doença com níveis mais elevados de consumo de arroz. Segundo os autores, o efeito do amido na carcinogénese gástrica não está bem esclarecido e os valores encontrados podem resultar de viéses como o nível sócio-económico, como defende La Vecchia et al. (1995).

O consumo excessivo de Sal é igualmente notório nestas duas dietas. Os efeitos do Sal foram já desenvolvidos neste trabalho. Apesar de alguns resultados nos estudos epidemiológicos serem contraditórios, os trabalhos que avaliam a dieta mostram que o consumo de alimentos salgados favorece o surgimento da doença.

O estudo relativo à Dieta Mediterrânica, pela sua dimensão e extensão a vários países europeus, reforça a importância de uma alimentação rica em vegetais, fruta, peixe e com baixa ingestão de carne. Este padrão alimentar diminui, comprovadamente, o risco para Adenocarcinoma Gástrico. Outros estudos defendem, de igual forma, o seu papel na protecção contra o cancro colo-rectal e cancro de mama (Reedy et al. 2008) (Fung et al. 2006), respectivamente.

Assim sendo, defendo que a dieta Mediterrânica é um tipo de alimentação altamente recomendável, já que, pela sua composição, é protectora de vários tipos de cancro e contribui para a manutenção do peso ideal, diminuindo o risco cardiovascular.

Os resultados do estudo português estão em linha com os estudos internacionais e realçam mais a importância de uma alimentação rica em fruta e vegetais, por oposição a uma alimentação pobre nesses alimentos. De salientar ainda que o Padrão III (elevado consumo de todos os grupos alimentares mas baixa ingestão de sopa de vegetais) não foi associado a um aumento do risco. Os autores defendem que sendo a sopa um dos alimentos mais ricos em Sal na alimentação portuguesa, a sua baixa ingestão pode explicar um risco ligeiramente diminuído, ainda que não significativo.

Conclusão

Apesar de ter sofrido uma marcada diminuição na sua incidência nos últimos cem anos, o Adenocarcinoma Gástrico mantém-se como um tema médico pertinente e actual, já que constitui a segunda causa de morte devido a cancro.

Em 2009, a taxa de mortalidade padronizada registada em Portugal foi de 20,9/100 000 habitantes e 10,3/100 000 habitantes, para os homens e mulheres, respectivamente. Por outro lado, Portugal não tem acompanhado a diminuição de incidência a que se assiste nos países desenvolvidos.

Face a isto, e porque o seu diagnóstico é, regra geral, tardio e o prognóstico desfavorável, importa estabelecer estratégias de prevenção primária.

Considerando que a infecção por *Helicobacter pylori* é um factor de risco demonstrado para a neoplasia em análise e que 80% da população portuguesa está infectada, coloca-se a hipótese de proceder à sua erradicação. Tal atitude acarretaria custos directos (devido ao preço dos antibióticos) e indirectos (potencial aumento das resistências bacterianas) que a inviabilizariam. Para além disso, é cada vez mais consensual que o Adenocarcinoma Gástrico resulta da conjugação entre factores bacterianos, do hospedeiro e do meio. Nestes últimos, destaca-se, como factor de risco modificável, a dieta dos indivíduos.

A dieta pode, de facto, condicionar aumento ou diminuição de risco para Adenocarcinoma Gástrico, como há muito tem sido defendido. Contudo, alguns resultados recentes têm posto em causa essa convicção.

Dos factores que condicionam aumento desse risco, foram analisados o Sal, os Nitratos, os Nitritos e os compostos N-Nitroso.

No que se refere ao consumo de Sal, os estudos caso-controlo mostram um aumento do risco para a doença que apenas se confirma nas coortes de populações de risco, como a japonesa. É também assinalável a majoração do risco para aumento do consumo de Sal em indivíduos infectados por *Helicobacter pylori*.

Quanto aos Nitratos e Nitritos, estes são provavelmente factores de risco, quando de origem animal. Os Nitratos e Nitritos associados à ingestão de Frutas e Legumes não indiciam aumento do risco. Já os compostos N-Nitroso, cuja fonte mais significativa é a carne vermelha e processada, mostraram contribuir para risco aumentado da doença.

Assim, de forma a prevenir o surgimento de Adenocarcinoma Gástrico, defendo uma dieta com consumo salino na ordem dos 6g/dia e com moderado consumo de carne, dando preferência à carne de aves domésticas, em detrimento da carne vermelha e processada. Tal estratégia não teria apenas impacto na incidência de Adenocarcinoma Gástrico, mas também noutros tipos de cancro e em doenças cardiovasculares.

Já para os alimentos protectores do carcinoma foram revistos os efeitos da Fruta, Legumes e Vitaminas Antioxidantes.

Relativamente à Fruta e Legumes, os resultados dos estudos de coorte recentemente publicados demonstram uma protecção estatisticamente pouco relevante, por oposição aos estudos caso-controlo. Por outro lado, a Fruta atinge valores estatísticos de protecção mais significativos que os Legumes. Assim, não é possível afirmar peremptoriamente que estes alimentos protegem contra o Adenocarcinoma Gástrico, apesar de parecer existir um potencial efeito protector.

Contudo, quando estudadas as Vitaminas Antioxidantes, verifica-se um efeito protector da Vitamina A e carotenos e da Vitamina C.

Assim, é razoável a recomendação de uma elevada ingestão de Fruta e Legumes na profilaxia de Adenocarcinoma Gástrico.

A elevada ingestão de Chá Verde, hábito difundido entre as populações asiáticas, não demonstrou efeito protector para a doença, ainda que o Chá Verde seja rico em antioxidantes.

Apesar da importância em conhecer os compostos ou alimentos com efeito protector ou potenciador do risco, importa avaliar a alimentação como um todo. Para tal, foram revistos alguns trabalhos que avaliam quais os padrões alimentares que condicionam protecção ou risco aumentado. Em linha com o que foi já anteriormente referido, foi mostrado um aumento do risco para os padrões alimentares ocidentais hipercalóricos, hiperproteicos e hipersalinos. Foi também demonstrado um aumento do risco para a dieta tradicional japonesa, muito rica em Sal. Por oposição, foi claramente provada uma diminuição do risco para dietas saudáveis, ricas em Legumes, Fruta, com moderada a baixa ingestão de carne. Entre as dietas assim apresentadas, destaca-se a Mediterrânica.

Assim, a dieta Mediterrânica será, provavelmente, o padrão alimentar ideal para protecção contra Adenocarcinoma Gástrico. Caracteriza-se pelo elevado consumo de fruta, vegetais, cereais, peixe, azeite, baixo a moderado consumo de carne vermelha e moderado consumo de vinho tinto.

Há, porém, muito trabalho a fazer nesta área. São necessários mais estudos, preferencialmente prospectivos, para clarificar melhor a relação entre a dieta e o carcinoma.

A dieta, como manifestação cultural que é, consiste em muito mais que os próprios alimentos, *per se*. Assim, deverá igualmente ser avaliada a forma como os alimentos são cozinhados (vapor, fritura, cozedura, etc) por oposição à ingestão deles crus, já que a temperatura pode induzir alterações nos nutrientes. As especiarias que são

adicionados aos alimentos (pimenta, caril, etc), bem como as ervas aromáticas (manjeriço, tomilho, funcho, orégãos) devem também ser tidas em conta.

Outros padrões alimentares tradicionais, como os das populações com elevada infecção por *Helicobacter pylori*, mas baixa incidência do carcinoma, deverão ser estudadas.

Assim, através de abordagens integradas da alimentação e outros factores de risco, poderá ser ainda melhor esclarecida a patogénese do Adenocarcinoma Gástrico, que se adivinha complexa.

Referências Bibliográficas

Banerjee S, Hawksby C, Miller S, et al. (1994) Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid, *Gut*, 35: 317-322;

Bartsch H, Spiegelhalder B (1996) Environmental exposure to N-nitroso compounds (NNOC) and precursors: an overview, *Eur J Cancer Prev*, 5: 11-17

Bastos J, Lunet N, Peleteiro B, Lopes C, Barros H (2010) Dietary patterns and gastric cancer in a Portuguese urban population, *Int. J. Cancer*, 127: 433-441;

Bertuccio P, Edefonti V, Bravi F, Ferraroni M, Pelucchio C, Negri E, Decarli A, La Vecchia C (2009) Nutrient Dietary Patterns and Gastric Cancer Risk in Italy, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18: 2882-2886;

Bingham SA, Pignatelli B, Pollock JR, Ellul A, et al. (1996) Does increased endogenous formation of N-nitroso compounds in the human colon explain the association between red meat and colon cancer, *Carcinogenesis*, 17: 515-523;

Blaser M, Perez-Perez G, Kleanthous H et al (1995) Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach, *Cancer Research*, 55: 2111-2115;

Blot WJ, Li JY, Taylor PR, Guo W, Dawsey S, Wang GQ, et al. (1993) Nutrition intervention trials in Lixian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence and disease-specific mortality in the general population, *J. Natl Cancer Inst*, 85: 1483-1492;

Botterweck A, Schouten L, Volovics A, Dorant E, Van den Brandt P (2000) Trends in incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia in ten European countries, *Int J Epidemiol*, 29: 645-654;

Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn L, et al. (2010) 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*, 91: 381-390;

Campbell P, Sloan M, Kreiger N (2008) Dietary Patterns and Risk of Incident Gastric Adenocarcinoma, *Am J Epidemiol*, 167: 295-304;

Carl-McGrath S, Ebert M, Röcken C (2007) Gastric Adenocarcinoma: epidemiology, pathology and pathogenesis, *Cancer Therapy*, 5: 877-894;

Carman S, Kamangar F, Freedman N, Wright M, Dawsey S, Dixon L, Subar A, Schatzkin A, Abnet C (2009) Vitamin E intake and risk of esophageal and gastric cancers in the NIH-AARP Diet and Health Study, *Int J Cancer*, 125: 165-170;

Correa P (1992) Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process – First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention, *Cancer Res*, 52: 6735-6740;

Correa P, Fontham E, Bravo J, et al. (2000) Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy, *J Natl Cancer Inst*, 92: 1881-1888;

Cover T, Blaser M (1995) *Helicobacter pylori*: a bacterial cause of gastritis, peptic ulcer disease, gastric cancer, *Am Soc Microbiol News*, 61: 21-26;

De Stefani E, Correa P, Boffeta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco A, Mendilaharsu M (2004) Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay, *Gastric Cancer*, 7: 211-220;

D'Ischia M, Panzella L, Manini P, Napolitano A (2006) The chemical basis of the antinitrosating action of polyphenolic cancer chemopreventive agents, *Curr Med Chem*, 13: 3133-3144;

Drake IM, Davies MJ, Mapstone NP, Dixon MF, Schorah CJ, White KL, et al. (1996) Ascorbic acid may protect against human gastric cancer by scavenging mucosal oxygen radicals, *Carcinogenesis*, 17: 559-562;

European Commission: Reports of the Scientific Committee for Food (38th series) (1997) Opinions of the Scientific Committee for Food on Nitrate and Nitrite. European Commission, Brussels, Luxembourg;

Feldman M, Friedman L, Brandt L (2010) Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th edition, Elsevier, New York;

Felley CP, Pignatelli B, Van Melle GD, et al. (2002) Oxidative stress in gastric mucosa of asymptomatic humans infected with *Helicobacter pylori*: effect of bacterial eradication, *Helicobacter*, 7: 342-348;

Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin D (2004) GLOBOCAN 2002 Cancer evidence, mortality and prevalence worldwide: IARC Cancer Base No5 Version 2 Lyon: IARC press;

Forman D, Burley V (2006) Gastric Cancer: a global pattern of the disease and an overview of environmental risk factor; *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, 20: 633-649;

Freedman N, Subar A, Hollenbeck A, Leitzmann M, Schatzkin A, Abnet C (2008) Fruit and vegetable intake and gastric cancer risk in a large United States prospective cohort study, *Cancer Causes Control*, 19: 459-467;

Freitas D (2002) *Doenças do Aparelho Digestivo*, Coimbra;

Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Nenby PK, Willet WC, Holmes MS (2006) Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women, *J Nutr*, 136: 466-472;

González C, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, et al (2006) Meat Intake and Risk of Stomach and Esophageal Adenocarcinoma Within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), *Journal of the National Cancer Institute*, 98: 345-354;

González C, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita H, Ceroti M, Boeing H, Schulz M, Del Giudice G, Plebani M, et al. (2006) Fruit and vegetable intake and risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST), 118: 2559-2566;

Grosse Y, Baan R, Straif K, Secretan B, et al. (2006) Carcinogenicity of nitrate, nitrite, and cyanobacterial peptide toxins, *Lancet Oncology*, 7: 628-629;

Ha Y, Park M, Kim H, Seo H, et al. (2009) High concentrations of ascorbic acid induces apoptosis of human gastric cancer cell by p38-MAP kinase-dependent up-regulation of transferrin receptor, *Cancer Letters*, 277: 48-54;

Hernández-Ramírez R, Gálvan-Portillo M, Ward M, Agudo A, González C, Oñate-Ocaña L, et al. (2009) Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City, *International Journal of Cancer*, 125: 1424-1430;

- Holcombe C (1992) *Helicobacter pylori*: the African enigma, *Gut*, 33: 429-431;
- Horiba N, Maekawa Y, Ito M, Matsumoto T, Nakamura H (1991) A pilot study of Japanese green tea as a medicament: antibacterial and bactericidal effects, *J Endod*, 17: 122-124;
- Hoshiyama Y, Kawaguchi T, Miura Y, Mizoue T, Tokui N, Yatsuya H, et al. (2002) A prospective study of stomach cancer death in relation to green tea consumption in Japan, *Br J Cancer*, 87: 309-313;
- Hu FB (2002) Dietary patterns analysis: a new direction in nutritional epidemiology, *Current Opinion Lipidol*, 13: 3-9;
- IARC (1994), Proceedings of the IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*, *IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*, 61: 1-241;
- Instituto Nacional de Estatística, 2009, disponível em http://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&indOcorrCod=0003798&contexto=bd&selTab=tab2
- International Agency for Research on Cancer, Fruit and Vegetables, 2003, IARC handbooks of cancer prevention, vol 8, Lyon
- Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, et al. (2006) Endogenous versus exogenous exposure to N-nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study, *Carcinogenesis*, 27: 1497-1501;

Jakszyn P, González C (2006) Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: A systematic review of the epidemiological evidence, *World J Gastroenterol* 12: 4296-4303;

Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Shimani N, Norat T, et al. (2006) Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST), 27: 2250-2257;

Joossen JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, et al. (1996) Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group, *Int. J. Epidemiol*, 25: 494-504;

Kasper D, Fauci A, et al. (2007) *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th edition, McGraw-Hill, New York;

Kato S, Tsukamoto T, Mizoshita T, Tanaka H, Kumagani T, Ota H, Katsuyama T, Asaka M, Tatematsu M (2006) High salt diets dose dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori* – infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells, *Int J Cancer*, 119: 1558-1566;

Khan MM, Goto R, Kobayashi K, Suzumura S, Nagata Y, Sonoda T, et al. (2004) Dietary habits and cancer mortality among middle aged and older Japanese living in Hokkaido, Japan, by cancer site and sex, *Asian Pac J Cancer Prev*, 5: 58-65;

Kim D, Lee M, Kim Y, Kim D, Bae J, et al. (2005) Effect modification by vitamic C on the relation between gastric cancer and *Helicobacter pylori*, *European Journal of Epidemiology*, 20: 67-71;

Kim H, Lee SS, Choi B, Kim M (2007) Nitrate Intake Relative to Antioxidant Vitamin Intake Affects Gastric Cancer Risk: A case-control study in Korea, *Nutrition and Cancer*, 59: 185-191;

Kim MK, Sasaki S, Sasazuki S, Tsugane S (2004) Prospective Study of Three Major Dietary Patterns and Risk of Gastric Cancer, *Int J Cancer*, 110: 435-442;

Kobayashi M, Tsubono Y, Sasazuki S, Sasaki S, Tsugane S (2002) Vegetables, fruit and risk of gastric cancer in Japan: a 10 years follow-up of the JPHC Study Cohort I, *Int J Cancer*, 102: 39-44;

Kurosawa M, Kikuchi S, Xu J, Inaba Y (2006) Highly salted food and mountain herbs elevate the risk for stomach cancer death in a rural area of Japan, *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 21: 1681-1686;

Larsson S, Bergkvist L, Näslund I, Rutegård J e Wolk A (2007) Vitamin A, retinol and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study, *Am J Clin Nutr*, 85: 497-503;

Larsson S, Bergkvist L, Wolk A (2006) Fruit and Vegetable Consumption and Incidence of Gastric Cancer: A Prospective Study, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 15: 1998-2001;

Larsson S, Giovannucci E, Wolk A (2006) Folate intake, MTHFR polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a meta-analysis, *Gastroenterology*, 131: 1271-1283;

La Vecchia C, D'Avanzo B, Negri E, Decarli A, Benichou J (1995) Attributable risks for stomach cancer in northern Italy, *Int J Cancer*, 60: 748-752;

Leach SA, Mackerness CW, Hill MJ, Thompson MH (1991) Inhibition of bacterially mediated N-nitrosation by ascorbate: therapeutic and mechanistic considerations, *IARC Sci Publ*, 105: 571-578;

Lee SA, Kang D, Shim KN, Choe JW, Hong WS, Choi H (2003) Effect of diet and *Helicobacter pylori* infection to the risk of early gastric cancer, *J Epidemiol*, 13: 162-168;

Lee SY, Munerol B, Pollard S, Youdim KA, Pannala AS, Kuhnle GG, Debnam ES, Rice-Evans C, Spencer JP (2006) The reaction of flavanols with nitrous acid protects against N-nitrosamine formation and leads to the formation of nitroso derivatives which inhibit cancer cell growth, *Free Radic Biol Med*, 40: 323-334;

Loh JT, Torres VJ, Cover TL (2007) Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt, *Cancer Res*, 67: 4709-4715;

Lunet N, Barros H (2006) *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer in developing countries: revisiting the “enigmas” In: Ly A, Khayat D, eds. *About cancer in Africa: from epidemiology to biomedical application and perspectives*. Paris: INCA, 257-272;

Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H (2005) Fruit and Vegetables Consumption and Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies, *Nutrition and Cancer*, 53: 1-10;

Lunet N, Valbuena C, Carneiro F, Lopes C, Barros H (2006) Antioxidant Vitamins and Risk of Gastric Cancer: A Case-Control Study in Portugal, *Nutrition and Cancer*, 55: 71-77;

Marques-Vidal P, Ravasco P, Dias CM, Camilo ME (2006) Trends of food intake in Portugal, 1987-1999: results from the National Health Surveys, *European Journal of Clinical Nutrition*, 60: 1414-1422;

Mayne S, Navarro S (2002) Diet, obesity and reflux in the Etiology of Adenocarcinomas of the Esophagus and Gastric Cardia in Humans, *Journal of Nutrition*, 132: 3467S-3470S;

Moyers SB, Kumar NB (2004) Green tea polyphenols and cancer chemoprevention: multiple mechanisms and endpoints for phase II trials, *Nutr Rev*, 62: 204-211;

Mukhtar H, Ahmad N (2000) Tea polyphenols: prevention of cancer and optimizing health, *Am J Clin Nutr*, 71: 1698S-1702S;

Nagel G, Linseisen J, et al. (2007) Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophagus cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, *International Journal of Epidemiology*, 36: 66-76;

Ngoan L, Yoshimura T (2003) Work, salt intake and the development of stomach cancer, *Medical Hypotheses*, 60: 552-556;

Nomura A, Hankin J, Kolonel L, Wilkens L, Goodman M, Stemmermann G (2003) Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States), *Cancer Causes and Control*, 14: 547-558;

Nozaki K, Tsukamoto T, Tatematsu M (2003) Effect of high salt diet and *Helicobacter pylori* infection on gastric carcinogenesis, *Nippon Rinsho*, 61: 36-40;

O'Connor F, Buckley M, O'Morain C (1996) *Helicobacter pylori*: the cancer link, *J R Soc Med*, 89: 674-678;

On On Chan, Wong B (2010) Epidemiology of Gastric Cancer, Uptodate [online]
Available at: //www.uptodate.com

Parkin DM (2004) International Variations, *Oncogene*, 23: 6329-6340;

Parkin DM, Muir C, Whelan S, et al. (1992) Cancer incidence in five countries, vol VI,
Lyon: IARC Scientific Publication no120;

Parkin DM, Whelan S, Ferlay J et al. (2002) Cancer Incidence in Five Continents, vol
VIII, IARC Scientific Publication, No 155; Lyon;

Parsonnet J, Friedman G, Orentreich N, Vogelman H (1997) Risk for gastric cancer in
people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection, *Gut*, 40:
297-301;

Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani A, Negri E, La Vecchia C (2009) Dietary
intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: an Italian case-control study,
Annals of Oncology, 20: 160-165;

Perez-Perez GI, Israel D (2000) Role of the iron in *Helicobacter pylori*: its influence in
outer membrane protein expression and in pathogenicity. *Eur J Gastroenterol Hepathol*,
12: 1263-1265;

Persson C, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi N, Iwasaki M, Miura T, Ye W, Tsugane S,
et al. (2008) Plasma levels of carotenoids, retinol and tocopherol and the risk of gastric
cancer in Japan: a nested case-control study, *Carcinogenesis*, 29: 1042-1048;

Polónia J, Maldonado J, Ramos R, Bertoquini S, Duro M, Almeida C, Ferreira J,
Barbosa L, Silva J, Martins L (2006) Determinação do Consumo de Sal numa Amostra

da População Portuguesa Adulta pela Excreção Urinária de Sódio. Sua Relação com Rigidez Arterial, *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 25: 801-817;

Pontes L (2009) RORENO – Registo Oncológico do Norte 2005, Instituto de Oncologia do Porto;

Reedy J, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, et al. (2008) Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer: the NIH-AARP Diet and Health Study, *Am J Epidemiol*, 168: 38-48;

Riboli E e Norat T (2003) Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk, *Am J Clin Nutr*, 78: 559S-569S;

Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, et al. (1995) Helicobacter pylori infection and gastric juice vitamin C levels. Impact of eradication, *Dig Dis Sci*, 40: 615-621;

Ruiz B, Rood JC, Fonham ET, et al. (1994) Vitamin C concentration in gastric juice before and after anti-Helicobacter pylori treatment, *Am J Gastroenterol*, 89: 533-539;

Santoro E (2005) The history of gastric cancer: legends and chronicles, *Gastric Cancer*, 8: 71-74;

Sasazuki S, Sasaki S, Tsubono Y, et al. (2003) The effect of 5-year vitamin C supplementation on serum pepsinogen level and Helicobacter pylori infection, *Cancer Sci*, 94: 378-82;

Sato T, Fukuyama T, Suzuki T, Takayanagi J, Murakami T, Shiotsuki N, Tanaka R, Tsuji R (1959) Studies of causation of gastric cancer 2. The relation between gastric cancer mortality rate and salted food intake in several places in Japan, *Bull Inst Public Health*, 8: 187-198;

Setiawan V, Zhang Z, Yu G, Lu Q, Li Y, Lu M, Wang M, Guo C, et al. (2001) Protective effect of green tea on the risks of chronic gastritis and stomach cancer, *Int J Cancer*, 92: 600-604;

Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, et al. (2006) A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama Study, *International Journal of Cancer*, 119: 196-201;

Silvera S, Mayne S, Risch H, Gammon M, Vaughan T, Chow W, Dubrow R, Schoenberg J, Standford J, West A, Rotterdam H, Blot W, Fraumeni J (2008) Food group intake and the risk of subtypes of esophageal and gastric cancer, *Int J Cancer*, 123: 852-860;

Sipponen P, Correa P (2002) Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis, *Gastric Cancer*, 5: 213-219;

Sjödahl K, Jia C, Vatten L, et al. (2008), Salt and Gastric Adenocarcinoma: A Population-Based Cohort Study in Norway, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 17: 1997-2001;

Stadtländer CT and Waterbor JW (1999) Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric cancer, *Carcinogenesis*, 20: 2195-2207;

Stahelin HB, Gey KF, Eichholzer M, Ludin E, Bernasconi F, et al. (1991) Plasma Antioxidant Vitamins and Subsequent Cancer Mortality in the 12 years Follow-Up of Prospective Basel Study, *Am J Epidemiol*, 133: 766-775;

Steinmetz KA, Potter JD (1991) Vegetables, fruit, cancer II. Mechanisms, *Cancer Causes Control*, 2: 427-442;

Sobala GM, Schorah CJ, Shires S, et al. (1993) Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on gastric juice ascorbic acid concentration, *Gut*, 34: 1038-1040;

Tannenbaum SR, Wishnok JS, Leaf CD (1991) Inhibition of nitrosamine formation by ascorbic acid, *Am J Clin Nutr*, 53: 247S-250S;

Teshima S, Rokuton K, Nikawa T, Kishi K (1998) Guinea pig gastric mucosal cells produce abundant superoxide anion through an NADPH oxidase-like system, *Gastroenterology*, 115: 1186-1196;

Tricker AR (1997) N-nitroso compounds and man: sources of exposure, endogenous formation and occurrence in body fluids, *Eur J Cancer Prev*, 6: 226-268;

Tricker AR, Preussmann R (1991) Carcinogenic N-nitrosamines in the diet: occurrence, formation, mechanisms and carcinogenic potential, *Mutat Res*, 259: 227-289;

Tsubono Y, Kobayashi M, Tsugane S (1997) Food consumption and gastric cancer mortality in five regions of Japan, *Nutr Cancer*, 27: 60-64;

Tsubono Y, Nishino Y, Komatsu S, Hsieh C, et al. (2001) Green tea and the risk of gastric cancer, *N Engl J Med*, 334: 632-636;

Tsubono Y, Takahashi T, Iwase Y, Itoi Y, Akabane M, Tsugane S (1997) Nutrient consumption and gastric cancer mortality in five regions of Japan, *Nutr. Cancer*, 27: 310-315;

Tsugane S (2005) Salt, salted food intake and risk of gastric cancer: Epidemiologic evidence, *Cancer Sci*, 96: 1-6;

Tsugane S, de Sousa J, Costa M, Mirra A, Gotlieb S, Laurenti R, Watanabe S (1990) Cancer incidence rates among japanese immigrants in the city of São Paulo, Brazil, 1969-78, *Cancer Causes Control*, 1: 189-93;

Tsugane S, Sasazuki S (2007) Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence, *Gastric Cancer*, 10: 75-83;

Wade RS, Castro CE (1990) Redox reactivity of iron (III) porphyrins and heme proteins with nitric oxide. Nitrosyl transfer to carbon, oxygen, nitrogen and sulfur, *Chem Res Toxicol*, 3: 289-291;

Wang X, Terry P, Yan H (2008) Stomach cancer in 67 Chinese counties: evidence of interaction between salt consumption and *Helicobacter pylori* infection, *Asian Pac J Clin Nutr*, 17: 644-650;

Wang X, Terry P, Yan H (2009) Review of salt consumption and stomach cancer risk: Epidemiological and biological evidence, *World J Gastroenterol*, 15: 2204-2213;

Willett W (1998) *Nutritional epidemiology*, 2nd ed, New York, Oxford University Press;

Willett W, Sacks F, Trichopoulos A, et al. (1995) Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating, *Am J Clin Nutr*, 61: 1402S-1406S;

Woodward M, Turstall-Pedoe H, McColl K (2001) *Helicobacter pylori* infection reduces availability of dietary vitamin C, *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13: 233-237;

World Cancer Research Found, American Institute for Cancer Research (1997) *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, Washington DC: American Institute for Cancer Research;

World Health Organization (2003) Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO technical report series 916. Geneva: World Health Organization;

Yam TS, Shah S, Hamilton-Miller JM (1997) Microbiological activity of whole and fractionated crude extracts of tea (*Camellia sinensis*) and of tea components, *FEMS Microbiol Lett*, 152: 169-174;

Yang CS, Lee MJ, Chen L, Yang GY (1997) Polyphenols as inhibitors of carcinogenesis, *Environ Health Perspect*, 105: 971-976;

Yang CS, Maliakal P, Meng X (2002) Inhibition of carcinogenesis by tea, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 42: 25-54;

Yang CS, Wang ZY (1993) Tea and cancer, *J Natl Cancer Inst*, 85: 1038-1049;

Zhang ZW, Patchett SE, Perrett D, Katelaris PH, Domizio P, Farthing MJ (1998) The relation between gastric vitamin C concentrations, mucosal histology and CagA seropositivity in the human stomach, *Gut*, 43: 322-326;