

# Índice

Lista de Abreviaturas .....	4
Resumo.....	5
<i>Abstract</i> .....	6
Materiais e Métodos .....	7
1- Introdução .....	8
2- Epidemiologia do Carcinoma Gástrico .....	10
3- Alimentação e Carcinoma Gástrico .....	15
3.1- Frutas e Legumes frescos .....	16
3.2- Micronutrientes .....	18
3.3- Fibras .....	20
3.4- Carnes.....	21
3.4.1- Carnes vermelhas e processadas .....	21
3.4.2- Carnes brancas .....	24
3.5- Sal e Alimentos Preservados com sal.....	24
3.6 - Soja.....	27
3.7 - Chá Verde e Chá Preto .....	28
3.9- Café .....	30
3.10- Leite e derivados .....	32
4- Conclusão.....	33
5- Agradecimentos .....	37
6- Referências Bibliográficas .....	38

## Lista de Abreviaturas

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AH: Aminas heterocíclicas

CG: Carcinoma gástrico

HAP: Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

Hp: *Helicobacter pylori*

NOCs: Compostos N- nitrosos

ROS: Radicais livres de oxigénio

## Resumo

Nos últimos anos verificou-se um decréscimo global tanto na incidência como na mortalidade associada ao carcinoma gástrico (CG), sendo a 3<sup>a</sup> causa de morte relacionada com cancro a nível mundial, constituindo assim grave problema de saúde pública, principalmente na Ásia Oriental.

Estudos epidemiológicos sugerem que os fatores alimentares desempenham um papel importante na etiologia do CG. Assim pensa-se que alguns alimentos e nutrientes vão aumentar ou diminuir o risco de CG.

Esta revisão, através dos dados epidemiológicos de vários estudos pesquisados, tem como objetivos: identificar os diferentes alimentos e nutrientes relacionados com o GC e os prováveis mecanismos através dos quais esses alimentos e nutrientes influenciam a carcinogénese do estômago de um modo positivo ou negativo e ainda, sugerir regras orientadoras para uma alimentação saudável com vista à prevenção deste tipo de cancro.

Em conclusão, as frutas (em especial os citrinos), os legumes frescos, alguns micronutrientes, as fibras alimentares e provavelmente as carnes brancas, têm um papel protetor no risco de CG, enquanto as carnes vermelhas e processadas, o sal e alimentos conservados em sal têm uma associação positiva com o risco de CG. Outros alimentos e nutrientes, tais como o leite e derivados, o café, o chá e a vitamina A apresentam resultados inconclusivos. Não foi encontrada qualquer associação entre o consumo de soja e o CG.

**Palavras-chave:** carcinoma gástrico; alimentação; frutas; legumes; micronutrientes; fibras alimentares; carnes vermelhas; carnes processadas; carnes brancas; sal; alimentos preservados com sal; soja; chá; café; leite e derivados

## ***Abstract***

*In recent years there has been an overall decrease in both the incidence and mortality associated with gastric carcinoma, but it remains the third cause of cancer related death worldwide and a serious public health problema, especially in Eastern Asia*

*Epidemiological studies have suggested that dietary factors play an important role in the aetiology of gastric carcinoma. Therefore, some foods and nutrients are thought to increase or decrease the risk of gastric carcinoma.*

*Using epidemiological data from several surveyed studies, this review aims to identify the different foods and nutrients related to the gastric carcinoma.and the probable mechanisms by which these foods and nutrients influence the carcinogenesis of the stomach in a positive or negative way and suggest guiding rules for a healthy diet in order to prevent this type of cancer.*

*In conclusion, fruits (particularly citrus fruits), fresh vegetables, some micronutrients, dietary fibers and probably white meat, have a protective role in the risk of gastric carcinoma., while red and processed meats, salt and foods preserved in salt have a positive association with CG risk. Other foods and nutrients such as dairy products, coffee, tea and vitamin A, have shown inconclusive results. Any association between the consumption of soy and gastric carcinoma. was found.*

***Keywords:*** *gastric carcinoma; diet; fruits; vegetables; micronutrients; dietary fibers; red meat; processed meat; white meat; salt; salt processed foods; soy; tea; coffee; dairy products.*

## **Materiais e Métodos**

A pesquisa para a revisão literária foi realizada mediante a consulta de artigos de revisão e artigos científicos publicados maioritariamente entre 2010 e 2016, recorrendo às bases de dados da Pubmed, B-on e Cochrane, utilizando os seguintes termos de pesquisa: “*stomach neoplasms*”, “*diet AND stomach neoplasms*”, “*fruit AND stomach neoplasms*”, “*vegetables AND stomach neoplasms*”, “*micronutrients AND stomach neoplasms*”, “*dietary fiber AND stomach neoplasms*”, “*meat AND stomach neoplasms*”, “*red meat AND stomach neoplasms*”, “*meat products AND stomach neoplasms*”, “*fish AND stomach neoplasms*”, “*sodium chloride AND stomach neoplasms*”, “*tea AND stomach neoplasms*”, “*coffee AND stomach neoplasms*”, “*soy foods AND stomach neoplasms*” e “*dairy products AND stomach neoplasm*”.

Foram consultados artigos com informação epidemiológica sobre prevalência, incidência, taxas mortalidade do cancro gástrico no mundo e em Portugal, seguindo-se a seleção de estudos sobre alimentos e alguns nutrientes e sua relação com cancro gástrico e os mecanismos implicados.

Foram também consultadas outras fontes de informação tais como: livros “*Krause’s Food & Nutrition Therapy*”, “*Gastric Cancer Principles and Practice*” e “*Advances in Nutrition and Cancer*”; e outros documentos: o programa nacional para as doenças oncológicas: “Portugal Doenças Oncológicas em Números – 2015”, o “Registo Oncológico Nacional 2010” para a obtenção de dados epidemiológicos relativos às taxas de incidência e de mortalidade do cancro gástrico na população portuguesa e ainda “*Global Cancer Facts and Figures*” para obtenção de dados epidemiológicos a nível mundial.

## 1- Introdução

O CG é o 5º cancro mais frequente a nível mundial e o 3º cancro com maior mortalidade. (1, 2) É mais prevalente nos países menos desenvolvidos, com maior incidência na Ásia Oriental, em especial na China (3-5), Coreia, Mongólia e Japão (5) e menor incidência em África. (2)

No entanto, tem-se verificado um declínio nas taxas de incidência e de mortalidade de CG a nível mundial (2, 5-9), Portugal inclusivé (10). Esse declínio tem sido atribuído não só à redução da infeção por *Helicobacter pylori* (Hp), mas também às melhorias na preservação dos alimentos através da refrigeração, pois sabemos que os alimentos mal conservados e as técnicas antiquadas de conservação dos alimentos estão associados à formação intragástrica de nitrosaminas que são consideradas um dos mais potentes carcinogénios. (2, 5)

A carcinogénese gástrica é um processo complexo e multifatorial. As evidências epidemiológicas e experimentais consideram como potenciais fatores de risco a infeção por Hp, fatores genéticos, idade, sexo, fatores alimentares, obesidade, tabagismo, etilismo marcado entre outros. (6, 7, 9, 11-13)

A identificação de fatores de risco modificáveis pode ter um papel importante, não só na elaboração e aplicação de estratégias de prevenção, mas também no impacto na morbilidade e mortalidade deste cancro de mau prognóstico. (9, 11, 14)

Determinados fatores alimentares (fator de risco modificável) são sugeridos, em vários estudos epidemiológicos, como tendo um papel modulador importante no desenvolvimento e progressão do CG. (6, 7, 15-17)

Esta revisão, através dos dados epidemiológicos de vários estudos pesquisados, tem como objetivos: identificar os diferentes alimentos e nutrientes relacionados com o GC e os

prováveis mecanismos através dos quais esses alimentos e nutrientes influenciam a carcinogénese do estômago de um modo positivo ou negativo e ainda, sugerir regras orientadoras para uma alimentação saudável com vista à prevenção deste tipo de cancro.

## 2- Epidemiologia do Carcinoma Gástrico

O CG é o 5º cancro mais comum no mundo e é o 3º cancro com maior mortalidade. Aproximadamente 952.000 casos foram diagnosticados em 2012 a nível mundial, correspondendo a cerca de 6,8% de todos os cancros. (1, 2)

O CG é mais prevalente nos países menos desenvolvidos, onde ocorrem cerca de 70% dos casos. (3) A maior incidência de CG (cerca de metade dos casos) ocorre na Ásia Oriental, particularmente na China (3, 5), mas também na Coreia, Mongólia e Japão. (5) A menor incidência de CG é observada em África. (2)

As taxas de incidência padronizadas por idade são duas vezes superiores nos homens em relação às mulheres (2, 5), e o CG é mais comum em adultos com idades superiores a 50 anos. (2)

No entanto a incidência dos subtipos de CG é alvo de variações geográficas. A nível mundial o CG não-cárdia é mais prevalente do que o CG cárdia, com uma taxa de incidência de dois para um, na maioria dos países. O CG não cárdia é mais prevalente na Ásia, contudo as taxas de incidência estão a diminuir. Em contrapartida, as taxas de CG cárdia estão a aumentar globalmente, sendo este subtipo mais prevalente em países de elevado rendimento com uma baixa taxa de incidência, particularmente nos Estados Unidos da América e Reino Unido. Julga-se que possa estar relacionado com o aumento da obesidade e talvez com as melhorias nos meios complementares de diagnóstico. (4, 5, 18, 19)

Tem ocorrido um declínio nas taxas de incidência e de mortalidade de CG a nível mundial. (2, 5, 9) Este declínio tem sido atribuído não só à redução da infeção por Hp, devido aos antibióticos e ao saneamento básico, mas também às melhorias na preservação dos alimentos através da refrigeração, que veio permitir o aumento do consumo de frutas e legumes



frescos e redução no consumo de alimentos preservados em sal. (2, 5)

Em Portugal, no ano de 2010, o CG foi o 5º cancro mais frequente (quadro 1) e o 5º cancro com maior mortalidade. (10)

TAXA DE INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS (100000 HABITANTES)		
	Taxa bruta	Taxa pad. (pop. Eur.)
Próstata	120,3	90,5
Mama	62,5	50,2
Cólon	47,6	32,1
Traqueia, Brônquios e Pulmão	35,8	26,5
Estômago	27,8	18,9
Reto	22,7	15,8
Corpo do Útero	17,8	12,4
Bexiga	17,3	11,3
Linfoma não Hodgkin	17,1	12,9
Glândula Tiroideia	15,3	13,7
Total	444,5	330,3

**Quadro 1.** Taxa de incidência de tumores malignos em Portugal, 2010

Fonte: RORENO, RON 2010

Foi o 4º cancro mais frequente no sexo masculino (34,8 casos/100.000 habitantes) a seguir aos cancros da próstata, colo-rectal e pulmão (quadro 2), sendo igualmente o 4º cancro mais frequente no sexo feminino (21,3 casos/100.000 habitantes), a seguir ao cancro da mama, colo-rectal e tiróide (quadro 3). (10)

TAXA DE INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS (100000 HABITANTES), NO SEXO MASCULINO (2010)		
	Taxa bruta	Taxa pad. (pop. Eur.)
Próstata	120,3	90,5
Traqueia, Brônquios e Pulmão	57,7	45,2
Cólon	57,1	42,3
Estômago	34,8	26,2
Reto	29,7	22,6
Bexiga	27,9	20,4
Linfoma não Hodgkin	19,2	15,4
Rim	12,6	10,2
Laringe	11,7	9,9
Esófago	9,3	7,7
Total	512,0	398,8

**Quadro 2.** Taxa de incidência de tumores malignos, no sexo masculino, Portugal 2010

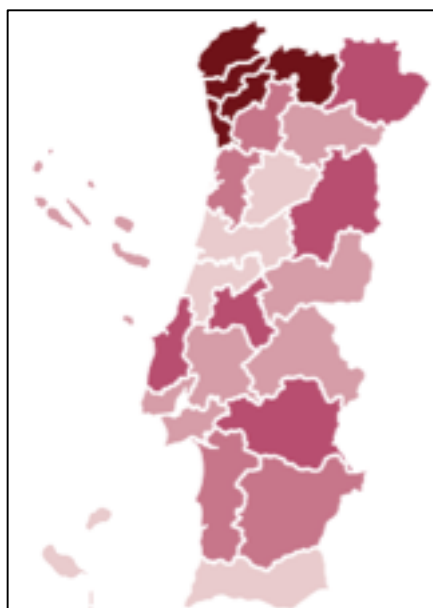
Fonte: RORENO, RON 2010

TAXA DE INCIDÊNCIA DE TUMORES MALIGNOS (100000 HABITANTES), NO SEXO FEMININO (2010)		
	Taxa bruta	Taxa pad. (pop. Eur.)
Mama	118,5	93,2
Cólon	39,0	24,2
Glândula Tiroideia	23,8	21,5
Estômago	21,3	13,1
Corpo do Útero	17,8	12,4
Reto	16,3	10,4
Traqueia, Brônquios e Pulmão	15,8	11,0
Linfoma não Hodgkin	15,3	10,8
Colo do Útero	13,5	11,3
Melanoma Maligno da Pele	9,1	6,9
Total	382,7	279,6

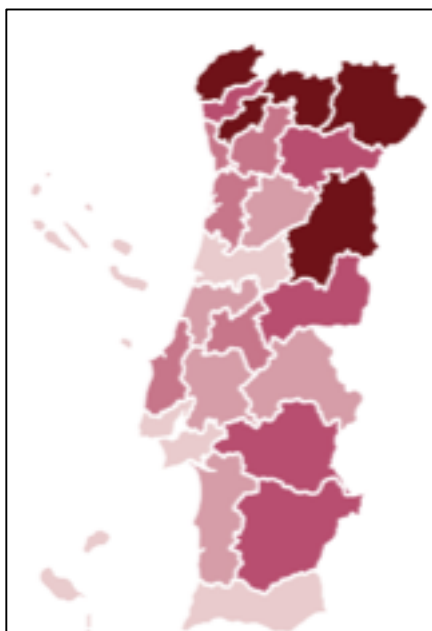
**Quadro 3.** Taxa de incidência de tumores malignos, no sexo feminino, Portugal 2010

Fonte: RORENO, RON 2010

Comparando as diferentes áreas geográficas do país, e relativamente ao CG, o norte e interior do país registaram as maiores taxas de incidência em ambos os sexos. As taxas de mortalidade também foram maiores nestas regiões (figuras 1 e 2). (10)

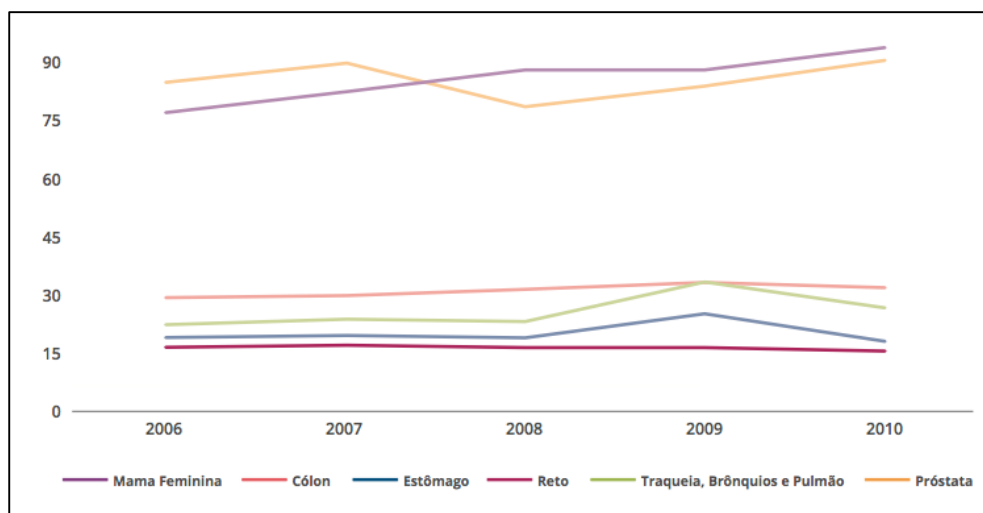


**Figura 1.** Taxas de incidência (por 100.000 habitantes) para o cancro do gástrico, ano 2009.  
A taxa de incidência é tanto maior quanto mais escura for a cor.  
Fonte: RON, 2009



**Figura 2.** Taxas de mortalidade (por 100.000 habitantes) para o cancro gástrico, ano 2013.  
A taxa de mortalidade é tanto maior quanto mais escura for a cor.  
Fonte: INE, 2015

No entanto, e refletindo as alterações epidemiológicas, a incidência de CG diminuiu entre 2009 e 2010 (figura 3). Também a taxa de mortalidade para o CG tem vindo a diminuir (quadro 4). (10)



**Figura 3.** Evolução de algumas das principais patologias oncológicas em Portugal (2006-2010).  
Fonte: Registo Oncológico Nacional, RON (2006-2010)

TUMOR MALIGNO DO ESTÔMAGO					
	2010	2011	2012	2013	2014
<b>AMBOS OS SEXOS</b>					
Número de óbitos	2.318	2.428	2.371	2.265	2.290
Taxa de mortalidade	21,8	23,0	22,6	21,7	22,0
Taxa de mortalidade padronizada	14,4	14,5	14,0	13,2	13,1
<b>SEXO MASCULINO</b>					
Número de óbitos	1.375	1.491	1.424	1.349	1.381
Taxa de mortalidade	26,7	29,6	28,4	27,1	27,9
Taxa de mortalidade padronizada	20,2	21,1	20,0	18,8	18,7
<b>SEXO FEMININO</b>					
Número de óbitos	943	937	947	916	909
Taxa de mortalidade	17,2	17,0	17,2	16,7	16,6
Taxa de mortalidade padronizada	9,7	9,4	9,3	8,9	8,8

**Quadro 4.** Indicadores de mortalidade relativos a tumor maligno do estômago, por sexo, em Portugal (2010-2014). Taxas por 100.000 habitantes.

Fonte: INE, 2016

### **3- Alimentação e Carcinoma Gástrico**

A carcinogénese gástrica é um processo complexo e multifatorial. De acordo com as evidências epidemiológicas e experimentais consideram-se como potenciais fatores de risco a infecção por Hp, fatores genéticos, idade, sexo, obesidade, tabagismo, etilismo marcado, fatores alimentares, condições médicas (anemia perniciosa, úlcera péptica) e fatores ocupacionais. (6, 7, 9, 11, 13)

A identificação de fatores de risco modificáveis pode ter um papel importante na morbidade e mortalidade deste cancro, ao permitirem a elaboração e aplicação de estratégias de prevenção. (9, 14)

Vários estudos epidemiológicos sugerem que determinados fatores alimentares têm um papel importante no desenvolvimento e progressão do CG. (6, 7, 15-17) A maior parte da informação relativa à evidência dos efeitos da alimentação no risco de cancro provêm de estudos observacionais epidemiológicos, isto porque os ensaios clínicos necessários para se determinar a exposição nutricional são frequentemente impossíveis, impraticáveis, ou demasiado dispendiosos. (15)

A natureza complexa da alimentação e o papel dos vários fatores alimentares continua a ser uma questão em aberto pois, além de determinados alimentos, os nutrientes individuais, os métodos de preparação e cozedura e os hábitos de consumo têm sido propostos como tendo um papel protetor ou potenciador do risco de CG (6, 15)

### 3.1- Frutas e Legumes frescos

As frutas e legumes têm sido, desde há algumas décadas, alvo de interesse pelo seu possível efeito benéfico no risco do cancro e outras patologias. (20) Estes alimentos têm níveis elevados de micronutrientes, tais como carotenóides, vitaminas C e E, ácido fólico e selénio e outros componentes tais como fibras, flavonóides e esteróis vegetais. Estudos epidemiológicos sugerem que seja através destes constituintes que as frutas e legumes, exerçam o seu efeito quimiopreventivo no CG. (17, 21, 22)

É sugerido que esse efeito quimiopreventivo se deve ao seu envolvimento na prevenção da formação de nitrosaminas, neutralização da ação das nitrosaminas pré-formadas, modulação da metilação do ácido desoxirribonucleico (ADN), indução das enzimas de fase II do metabolismo e promoção da apoptose. (17, 22)

Os micronutrientes em particular, pelo seu efeito antioxidante, vão diminuir os danos no ADN através da remoção ou inativação dos radicais livres de oxigénio (ROS). (15, 23, 24) Quanto aos flavonóides (quercetina, naringina, miricetina, kaempferol, entre outros), igualmente implicados na quimioprevenção pelo seu efeito antioxidante, podem inibir enzimas de ativação carcinogénica (2, 15) e processos associados à carcinogénese tais como adesão, invasão e migração, possivelmente pelos seus efeitos na cinase de adesão focal e nas metaloproteinases (25); podem igualmente alterar o metabolismo de outros agentes dietéticos, por exemplo, a quercetina inibe diretamente a expressão de CYP1A1, uma enzima do citocromo P450 que ajuda a metabolizar toxinas em carcinogénicas, resultando assim na redução dos danos no ADN. (2)

Wang *et al.*, numa meta-análise de 24 estudos de coorte, sugerem um efeito protetor significativo no risco de CG para o consumo de fruta, mas não para o consumo de legumes. (17) No entanto Shimazu *et al.* numa análise agrupada de estudos de coorte, sugerem que o consumo

de legumes causa uma redução marginalmente significativa no risco de CG, mas não o consumo de frutas, em ambos os sexos. (26)

Wu *et al.* numa meta-análise de estudos epidemiológicos demonstraram evidência de que o consumo adequado de legumes crucíferos (couve, couve-de-bruxelas, couve-flor, couve chinesa, agrião, brócolos, entre outros) estão associados a baixo risco de CG, especialmente CG não cárdia. (24) Em contrapartida Gonzalez *et al.* não observaram associação entre consumo de legumes ou de diferentes subtipos de legumes e a redução do risco de CG, mas referem uma associação inversa entre o consumo total de frutas (frescas e citrinos) e o risco de CG. (27)

Steevens *et al.* e Freddman *et al.* sugerem igualmente uma relação inversa entre os frutos citrinos e a incidência de CG (em particular CG cárdia). (20, 28)

O CUP (*Continuous Update Project*) da WCRFI (*World Cancer Research Fund International*) identificou 11 estudos sobre a relação entre a ingestão de citrinos e o risco de CG no geral. Todos os estudos reportaram uma associação inversa entre o elevado consumo de frutos citrinos e o CG. No entanto sugerem que evidência é limitada no que se refere ao aumento do consumo de frutos citrinos com diminuição do risco de CG cárdia. (2)

Num estudo caso-controlo realizado em Portugal, Bastos *et al.*, referem um efeito protetor da ingestão elevada de frutas e legumes no risco de CG. (21)

Outros estudos referem igualmente um efeito favorável entre uma alimentação rica em frutas e legumes e a redução do risco de CG. (11, 29, 30)

### 3.2- Micronutrientes

Os micronutrientes, vitaminas lipossolúveis e hidrossolúveis e minerais, apresentam uma grande variedade de funções incluindo estruturais, enzimáticas, equilíbrio de fluídos, função celular e neurotransmissão, e são elementos indispensáveis da alimentação. (31)

É do conhecimento geral que as frutas e legumes são ricos em vitaminas A, C, E, folatos e carotenóides e crê-se que estes micronutrientes possam intervir na carcinogênese nomeadamente através do seu efeito antioxidante. (32, 33) Pensa-se que muitos carcinogêneos estão envolvidos na lesão do ADN através da formação de ROS. Antioxidantes como as vitaminas A, C e E,  $\beta$ -carotenos, selénio entre outros, podem prevenir o dano oxidativo e ajudar a manter o ambiente celular com níveis redox normais. (3, 15)

Considerando a dificuldade do aumento da ingestão de frutas e legumes a nível da população, os estudos epidemiológicos tentaram identificar quais eram os componentes benéficos das frutas e legumes. Dos muitos constituintes das frutas e legumes, os micronutrientes antioxidantes e as fibras têm provavelmente recebido maior atenção. (15)

A vitamina C presente em elevada quantidade nos citrinos remove ou inativa as ROS, protegendo o organismo contra os danos oxidativos. Também participa na regeneração de outras vitaminas antioxidantes, tal como a vitamina E. A vitamina C também pode inibir a formação de carcinogêneos e de compostos N-nitrosos (NOCs), proteger o ADN de agressões mutagénicas e ainda modificar o efeito de Hp na carcinogênese e reduzir o risco de progressão de lesões pré-cancerígenas. (2, 3)

Os beta-carotenos e outros antioxidantes caratenóides são igualmente encontrados nos citrinos, juntamente com outros antioxidantes como os fenóis e os flavonóides e fitoquímicos potencialmente bioativos. (2)



Os efeitos dos micronutrientes antioxidantes têm sido analisados em vários estudos observacionais e em estudos controlados randomizados. (34)

Kong *et al.* numa meta-análise de estudos retrospectivos e prospectivos para avaliarem a relação entre a ingestão de vitaminas e o risco de CG demonstraram que baixas doses de vitaminas podem reduzir significativamente o risco de CG, em especial as vitaminas A, C e E. Esta relação entre a ingestão de vitaminas e o risco de CG foi consistente e aparente em vários grupos estratificados. Sugerem igualmente que as vitaminas provenientes da alimentação podem prevenir mais eficazmente o CG do que as provenientes dos suplementos. (32)

Li *et al.* sugerem que a ingestão alimentar de vitaminas C, E,  $\alpha$ -carotenos e  $\beta$ -carotenos está inversamente associada ao risco de CG, não tendo no entanto observado esta associação para os níveis sanguíneos destas vitaminas. Assim sugerem que estes resultados sejam interpretados de forma cautelosa. (35)

Xiao *et al.* num estudo de coorte referem que a ingestão alimentar de vitaminas B6, B12 e ácido fólico não está associada ao risco de CG. (36)

Lazarević *et al.* referem uma relação entre os padrões alimentares de elevado consumo de antioxidantes tais como vitamina C, E e niacina, ferro, potássio e o decréscimo do risco de CG. Os autores sugerem novos estudos para confirmação dos resultados obtidos. (37)

Num estudo caso-controlo realizado em Portugal, Lunet *et al.* sugerem que a vitamina C e pró-vitamina A, presentes em frutas e legumes ingeridos, estão associadas inversamente ao CG. (38)

Miyazaki *et al.* sugerem, num estudo prospectivo no Japão, que a elevada ingestão alimentar de vitamina A está associada ao risco de CG e que esta vitamina pode atuar como cofator, aumentando o risco de CG conferido pela infeção por Hp. O mecanismo subjacente a esta associação entre vitamina A e CG é pouco compreendido. Além disso sugerem que a redução ingestão alimentar dos níveis de vitamina A e a erradicação do Hp podem conferir

proteção contra o CG e aconselham a realização de estudos futuros de modo a se clarificar o mecanismo de ação subjacente à associação entre a vitamina A e o CG. (39)

Relativamente ao selénio, Lee *et al.* referem o seu papel numa possível redução do risco CG e descrevem que os seus efeitos protetores se devem às suas propriedades antioxidantes, à sua capacidade de diminuir os danos no ADN e ainda às suas propriedades anti-inflamatórias e efeito anti-angiogénico. (3) Steevens *et al.*, num estudo de coorte holandês sugerem igualmente uma associação inversa entre o selénio e o CG. (40)

### **3.3- Fibras**

As fibras alimentares são constituídas por um grupo heterogéneo e complexo de compostos e podem ser definida pelas suas propriedades estruturais e/ou funcionais. (41, 42) Segundo De Menezes *et al.* as fibras alimentares são hidratos de carbono não digeríveis incluindo amidos resistentes e sacarídeos de cadeias curtas. (42) Estão presentes em elevadas quantidades em frutas, legumes e cereais integrais. (43)

Estudos *in vitro* sugerem que as fibras alimentares podem prevenir o CG ao remover ou inativar os nitritos, neutralizando os efeitos carcinogénicos dos NOCs. (44)

As fibras podem igualmente mediar parcialmente as associações encontradas para os frutos e legumes relativamente ao seu efeito quimiopreventivo no CG. (15)

Hu *et al.* referem que os alimentos ricos em fibras tendem a apresentar um elevado teor de antioxidantes e fitoquímicos e sugerem uma associação inversa entre o aumento da ingestão de fibras e o risco de CG. (6) Esta associação é igualmente referida por Zhang *et al.* numa meta-análise de estudos caso-controlo e de coorte. (13) Bradbury *et al.* num estudo prospetivo

também referem a associação entre o consumo elevado de fibras dos cereais e a diminuição do risco de CG. (43)

Estudos prospetivos adicionais e ensaios clínicos randomizados para a suplementação das fibras alimentares são necessários para confirmar esta associação entre a ingestão de fibras alimentares e o risco de CG. (13)

### **3.4- Carnes**

#### **3.4.1- Carnes vermelhas e processadas**

A carne é uma fonte major de proteínas e vitaminas A, tiamina, niacina, B12 e de ferro, zinco e outros micronutrientes.

O consumo de carne tem vindo a aumentar quer nos países desenvolvidos quer nos em desenvolvimento e a ingestão de carnes vermelhas e/ou processadas, de acordo com estudos epidemiológicos recentes, é um potencial fator de risco para o CG e outros cancros gastrointestinais. (7, 9, 15, 45-47)

Carnes processadas são definidas genericamente como carnes sujeitas a preservação em sal, fumo, fermentação ou pela adição de conservantes químicos como nitrito de sódio. Incluem bacon, presunto, salsichas, almondegas, hambúrgueres e carnes frias. (3, 45, 47) As carnes vermelhas incluem carne de vaca, porco, ovelha, cavalo e veado. (45)

Existem vários mecanismos potenciais que relacionam a carne com o cancro, e envolvem aminas heterocíclicas (AH), hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), NOCs e o alto teor de ferro hémico nas carnes vermelhas. (7, 15, 47-49)

Relativamente aos NOCs, existe uma exposição diária através da alimentação, água ingerida, fumo do tabaco, ambiente de trabalho etc. Os NOCs podem ser endogenamente sintetizados, tendo como precursores os nitratos e nitritos (resultantes da redução dos nitratos) ingeridos. Os nitratos e nitritos são moléculas que se formam naturalmente nas plantas e são frequentemente adicionado às carnes processadas e curadas com o objetivo de conservá-las e de atuarem como agentes antibacterianos. Adicionalmente os nitritos são os responsáveis pelo sabor e cor vermelha rosada característica das carnes fumadas. (2, 47, 50) No ambiente ácido do estômago os nitritos formam ácido nítrico que se decompõe em espécies reativas de nitrogénio, as quais reagem com aminas e amidas e formam os NOCs. Por este facto é sugerido que os nitratos e nitritos possam estar envolvidos na carcinogénese. (49) O aumento dos níveis de NOCs no trato gastrointestinal aumenta a proliferação celular na mucosa e está associado à formação de aductos de ADN, os quais alteram a configuração normal das cadeias de ADN e, por vezes, até a própria molécula de ADN. (7, 47)

Outro mecanismo biológico associado à relação positiva entre carnes vermelhas e processadas e o CG inclui o ferro hémico, muito mais abundante nas carnes vermelhas do que nas carnes brancas. (7, 9, 47) O Ferro hémico atua como catalisador na formação endógena de NOCs no trato gastrointestinal. (2) O ferro hémico causa *stress* oxidativo e lesão ADN, e julga-se que ambos os processos ajam como fatores de crescimento essenciais para o Hp. (9, 14, 51, 52)

Para além disso usualmente a carne processada contém elevado teor de sal e está demonstrado experimentalmente que o teor elevado em sal pode danificar a mucosa gástrica aumentando o risco de carcinogénese (9)(14)

Outros compostos carcinogénicos tais como AH e HAP são formados durante o processo de cozedura da carne a altas temperaturas e também podem estar presentes nas carnes fumadas, dependendo do combustível usado para produzir o fumo. (2, 9, 14, 47, 49) Os HAP

são gerados e acumulados na carne através da pirólise da gordura da carne, processo este que ocorre quando a carne é cozinhada sobre uma chama aberta. As AH são formadas através de uma reação entre a creatina ou creatinina, aminoácidos e açúcares (encontrados na carne), ocorrida a altas temperaturas de cozedura.(14, 47)

No estudo NIH-AARP da *National Cancer Institute* sugere-se associação positiva entre os nitratos e nitritos provenientes das carnes processadas e vários tipos de cancros, entre os quais o CG.(47)

Zhu H. *et al.* numa meta-análise de 30 estudos caso-controlo e 12 estudos de coorte referem que, quando se compara altas e baixas ingestões de carnes vermelhas e/ou carnes processadas, cada uma das carnes está associadas a um aumento do risco de CG. Através da análise de cada tipo de carne individualmente, sugerem haver uma associação entre o consumo de carne bovina, *bacon*, presunto, fiambre e salsichas e o aumento do risco CG. Esta associação não foi observada para as carnes de porco, pelo que os autores propõem que o tipo de carne poderá influenciar no risco de CG.(9)

Noutra meta-análise de estudos caso-controlo e de coorte, num total de 18 estudos, Song *et al.* verificaram uma associação entre a ingestão elevada de carnes vermelhas e o aumento de risco de CG. (7)

Bonequi *et al.* numa meta-análise investigaram a relação entre os hábitos alimentares e o CG na América Latina e verificaram uma associação significativa entre o elevado consumo de carnes vermelhas, processadas e salgadas e o risco de CG. (29)

Ward *et al.* num estudo caso-controlo, sugerem que a ingestão de elevados níveis de ferro hémico e heme provenientes das carnes, pode ser um importante fator de risco alimentar para o CG e podem explicar parcialmente a associação das carnes vermelhas com o CG. (51)

Cheng *et al.* sugerem que a exposição de NOCs endógenos ou provenientes da alimentação aumentam significativamente o risco de CG. (11)

### **3.4.2- Carnes brancas**

As carnes brancas incluem coelho, peru, frango (e outras aves) e peixe (segundo alguns autores) e têm mais fibras musculares tipo II (fibras brancas) do que fibras musculares do tipo I (fibras vermelhas). (45, 47)

Zamani *et al.* num estudo caso-controlo e Daniel *et al.* num estudo prospetivo, encontraram uma associação inversa estatisticamente significativa entre consumo de carne branca e o risco de CG. (14, 53) No entanto e segundo Abid *et al.*, avaliar a relação do consumo da carne branca e o seu impacto na redução do risco de CG pode ser problemático dado que a relação pode ser confundida pela substituição da ingestão das carnes vermelhas pelas carnes brancas. Assim sendo permanece pouco claro se o provável efeito benéfico das carnes brancas se deve ao seu consumo ou à redução da ingestão da carne vermelhas em detrimento do aumento do consumo da carne branca. (47)

Relativamente ao consumo de peixe, apesar de lhe serem atribuídas efeitos anti-inflamatórios e anti-carcinogénicos devido à presença de ácidos gordos polinsaturados n-3 (3), Wu *et al.* numa meta-análise concluíram que, de acordo estudos recentes, a associação entre o consumo de peixe e o risco de CG permanece pouco claro. (54)

### **3.5- Sal e Alimentos Preservados com sal**

O sal tem desempenhado um papel socioeconómico e cultural importante na história da humanidade, e os seus efeitos nefastos têm sido frequentemente ignorados ou subestimados. O *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research* afirma que “o sal e os alimentos preservados com sal, são provavelmente causa de CG” (55) e um grupo de

especialistas da *World Health Organization/Food and Agriculture Organization* concluiu que o sal é uma causa provável de CG. (56)

O sal foi primeiramente reportado como um fator de risco para CG em 1959. (57)

Em 1965 um estudo realizado por Jossens *et al.* correlacionou a mortalidade por CG em várias áreas geográficas e ao longo do tempo e propuseram que o sal poderia ser um fator de risco para esta patologia. (58) Desde então vários estudos casos-controlo e de coorte confirmaram o papel do sal na carcinogénese gástrica. (3)

A preservação de alimentos com sal é uma prática humana antiga. Enquanto esta prática é ainda comum em países menos desenvolvidos, a introdução da refrigeração reduziu significativamente a preservação de alimentos em sal. Acredita-se que esta redução é uma das principais razões para o decréscimo da incidência de CG nos países desenvolvidos. (3) A categoria dos alimentos preservados com sal é heterogénea e inclui alimentos com alto teor em sal e alimentos preservados através da salga (tais como carne e peixe).

O processamento tradicional de legumes em conserva (picles) em algumas regiões da China, Japão e Coreia envolvem a fermentação de legumes com ou sem o uso de sal.

Tanto o processamento tradicional como o consumo elevado de sal estão associados à formação endógena de N-nitrosaminas carcinogénicas. (2)

O mecanismo exato do sal como causa de CG permanece indefinido. Pode atuar sinergicamente com a infeção por Hp tal como foi demonstrado em estudos caso-controlo e estudos com animais, através de mecanismos que incluem a potenciação da expressão de Cag-A, alterações na viscosidade da mucosa gástrica, aumento dos danos e resposta inflamatória no epitélio, hipergastrinémia com perda subsequente das células parietais e atrofia da mucosa gástrica. (3, 2, 59, 60)

Numa meta-análise de estudos populacionais prospetivos, D'Ellia *et al.* sugerem que a ingestão de sal está diretamente relacionada com o risco de CG, sendo que o risco é tanto maior quanto maior for o consumo de sal. (61)

Lin *et al.* sugerem que a ingestão de alimentos processados salgados (carne e peixe salgados, legumes em conserva salgados e pickles) está associada de forma positiva ao CG e sugerem ainda que a redução da ingestão de sal e de alimentos processados salgados pode constituir uma medida de prevenção primária para o CG. (62)

Park *et al.* encontraram uma associação positiva, embora não estatisticamente significativa, entre a ingestão de sal e de alimentos ricos em sal e a incidência e mortalidade do CG. (30)

Wang *et al.* citam 15 estudos caso-controlo num artigo de revisão, que relacionam a ingestão total estimada de sal (incluindo sal de mesa e alimentos conservados em sal, como o peixe) na alimentação com risco de CG e os resultados mostraram um aumento do risco estatisticamente relevante entre os níveis de ingestão elevados e o risco de CG. (63)

Shikata *et al.* num estudo prospetivo numa população japonesa referem que os resultados obtidos mostraram igualmente um risco substancialmente maior na incidência de CG para consumos diários elevados de sal na alimentação. (64)

Takachi *et al.* também sugerem, noutro estudo prospetivo de base populacional, que a ingestão elevada de alimentos conservados em sal podem aumentar o risco de CG e referem que o sal *per se* e os alimentos salgados podem ter influências diferentes no desenvolvimento do CG. (65)



### 3.6 - Soja

Os produtos de soja representam um dos fatores dietéticos que têm suscitado algum interesse entre os investigadores. (59,66) Contudo, a investigação sobre a associação entre o risco de CG e consumo destes produtos é limitada. Mesmo assim, é descrita uma relação protetora (59, 67) entre o consumo destes produtos e o risco de cancro, embora esta não seja consensual. (68)

No estudo levado a cabo por Ko KP *et al.* verificou-se um decréscimo do risco de cancro entre os consumidores de soja/tofu, sendo este efeito mais relevante no sexo feminino. Assim sendo, foi sugerido que este efeito se deve às isoflavonas (genisteína e daidzeína) um dos constituintes da soja que detêm efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, que são mediados pela inibição de enzimas tais como as cinases de tirosina, as topoisomerasas do ADN e a cinase Ribossomal S6. Os autores sugerem ainda que as hormonas sexuais possam exercer proteção contra o CG aumentando a apoptose e regulando o crescimento e a expansão clonal das células tumorais. As isoflavonas sendo um tipo de fito-estrogénios, podem atuar como agonistas ou antagonistas dependendo dos níveis hormonais endócrinos, sendo por isso uma justificação plausível para a diferença observada. Contrariamente foi descrito um aumento do risco de cancro com o consumo de produtos de soja fermentados (ricos em sal e compostos nitrosos).(59)

Em conformidade com a hipótese de que as isoflavonas desempenham um efeito protetor, a equipa de investigação composta por Azusa Hara estudou a relação entre as concentrações plasmáticas destes componentes e o risco de cancro. Deste modo concluíram que as concentrações plasmáticas de isoflavonas (daidzeína e genisteína) não apresentam uma associação estatisticamente significativa com o risco de CG. (68)

### 3.7 - Chá Verde e Chá Preto

O chá proveniente da planta *Camellia sinensis* é uma das bebidas mais consumidas a nível mundial, nas formas de chá verde e chá preto (resultante do processo de secagem e oxidação das folhas de *Camellia sinensis*) e tem sido estudada extensivamente pela sua atividade preventiva de cancro. (67, 69-71)

Os polifenóis constituem o grupo mais importante dos componentes das folhas de chá verde e incluem os flavonóides (os principais polifenóis do chá verde), flavanóis, flavandióis e ácidos fenólicos. (67)

O chá preto e o chá verde contêm quantidades semelhantes de flavonóides no entanto diferem na sua estrutura química. O chá verde, mais popular na China, Japão e Coreia, contém elevada concentração de catequinas (os principais flavonóides) sendo a mais abundante a epigallocatequina-3-galato (corresponde a mais de 40% do total das catequinas presentes no chá verde e é sugerida como sendo o constituinte ativo responsável pela propriedade anti-carcinogénica deste chá). O chá preto, mais consumido nos EUA, Europa e Ásia Ocidental, contém grande quantidade de teaflavinas e tearubiginas (resultantes do processo de oxidação das catequinas). (67, 70, 71)

Estudos laboratoriais extensivos usando múltiplos modelos animais sugerem que o chá e os polifenóis do chá podem ter uma associação inversa com o cancro (efeito protetor).(72-76) Adicionalmente, um número crescente de estudos epidemiológicos sugerem que o chá pode ter ação anti-mutagénica, modificar os biomarcadores relevantes para a carcinogénese e diminuir a progressão do cancro. (70, 71)

Vários mecanismos foram propostos para o efeito preventivo do chá no CG incluindo maior expressão das enzimas de fase II das vias metabólicas, alteração do ambiente redox

(propriedades antioxidantes) inibição da sinalização do fator de crescimento e indução da apoptose. (71, 73, 74)

Zhou *et al.* e Deandrea *et al.* não encontraram associação entre o consumo de chá verde e o risco de CG em ambos os géneros (72, 73) Hou *et al.* referem não existir informação suficiente para apoiar a relação entre o consumo de chá verde e a redução do risco de CG, sugerindo a realização de mais estudos sobre esta associação. (67)

Tong *et al.*, sugerem que o consumo de chá verde confere uma diminuição de cerca de 1/3 no risco de CG na população chinesa. (74)

Inoue *et al.* numa meta-análise de estudos caso-controlo e estudos de coorte, referem uma associação inversa entre o consumo de chá verde e o risco de CG em ambos os géneros e, numa análise agrupada de vários estudos de coorte, referem uma associação inversa estatisticamente significativa entre o consumo de chá verde e o risco de CG nas mulheres, mas não nos homens. (75)

Por sua vez, Sasazuki *et al.* referem não ter encontrado um efeito preventivo do consumo de chá verde no CG nos estudos de coorte mas, em estudos caso-controlo (com maior enviesamento e menor persuasão que os estudos coorte) referem a observação de uma pequena redução do risco de CG com o consumo de chá verde nas mulheres e que as evidências epidemiológicas eram insuficientes para demonstrar qualquer associação nos homens. (76)

Yuan *et al.* sugerem o papel protetor do chá verde em particular, no desenvolvimento do CG e outros cancros do trato gastrointestinal superior. (77)

Quanto à associação entre o chá preto e o risco de CG, os vários estudos epidemiológicos mostram resultados contraditórios. (77) Dois estudos caso-controlo demonstraram redução estatisticamente significativa do risco de CG com o consumo de chá preto. (78, 79)

Ren *et al.*, num estudo de coorte realizado, não encontrou uma associação estatisticamente significativa entre o chá preto e o risco de CG (80), dados esses em

concordância com vários estudos previamente realizados incluindo o de Gallus *et al.*, que referem igualmente não ter encontrado relação entre o consumo de chá preto e o risco de CG.(77, 81)

Pourfarzi *et al.* num estudo caso-controlo encontrou um risco aumentado de CG estatisticamente significativo com a ingestão de chá preto quente. (82)

Khan *et al.* também referem num estudo de coorte, um aumento estatisticamente não significativo do risco de CG com o consumo de chá preto, para mulheres, mas não para homens.(83)

### **3.9- Café**

O café é uma das bebidas mais popularmente consumidas no mundo. A relação entre o café e os vários tipos de cancros tem sido estudada ao longo dos vários anos. Desde os anos 60, vários estudos epidemiológicos têm investigado a relação entre o café e o CG, mas os resultados têm sido inconsistentes. O esclarecimento desta associação poderá ter implicações a nível da saúde pública. (84, 85)

O café é uma mistura complexa que contém muitas substâncias químicas. Alguns constituintes (tais como AH e HAP) têm sido descritos como tendo propriedades genotóxicas e mutagénicas. Por exemplo, o café contém acrilamida e cafeína que podem ter um potencial efeito carcinogénico. (84)

Existem alguns mecanismos potenciais através dos quais o café pode reduzir o risco de CG. Por exemplo através dos seus compostos fenólicos tais como ácido clorogénico e ácido cafeico (com fortes propriedades anti-oxidantes) e o cafestol e caveol (diterpenos pentacíclicos com atividade anti-carcinogénica) vão causar diminuição do *stress* oxidativo na mucosa

gástrica induzida pelo Hp, inibição a expressão e atividade das enzimas de fase I, indução das enzimas de destoxificação da fase II e regulação das vias de sinalização do Nrf2/ARE. (84, 85, 86) Adicionalmente Cavin *et al.* e Higgins *et al.* sugerem que a estimulação da via Nrf2/ARE mediada pelo café resulta no aumento de mecanismos de defesa endógenos contra os danos oxidativos. (87, 88)

Quanto à relação entre o consumo de café e o o risco de CG, Sanikini *et al.* referem uma possível associação entre o consumo de café com cafeína e o risco de CG cardíaca e sugerem a realização de mais estudos prospectivos. (86)

Liu *et al.* numa meta-análise de estudos de coorte demonstraram que o consumo de café não estava associado ao risco de CG no geral, mas que poderia constituir um fator de risco para o CG cardíaca. (84)

Ren *et al.* num estudo de coorte verificaram que o consumo de 4 ou mais chávenas de café por dia aumentavam o risco de CG cardíaca comparativamente aos indivíduos não consumidores. (80)

No entanto Bidel *et al.* num estudo de coorte observaram uma redução de risco de CG aquando do consumo de 3 a 6 chávenas de café por dia, quando comparados com indivíduos não consumidores. (89) Ainslie-Waldman *et al.* reportam igualmente uma redução do risco de CG com o consumo de 1 chávena de café por dia comparativamente aos não consumidores. (90)

Zeng *et al.* meta-análise de estudos de coorte prospectivos referem não ter encontrado uma associação linear entre o consumo de café e o risco de CG. Afirmam no entanto que o elevado consumo de café (mais de 6 chávenas por dia) pode aumentar o risco de CG. (91)

### 3.10- Leite e derivados

Leite e derivados são elementos importantes da alimentação em algumas partes do mundo. Contém vitaminas e minerais, incluindo retinol, riboflavina e cálcio. A relação entre a ingestão de leite e derivados e o cancro tem sido largamente estudada. No entanto as conclusões variam relativamente à associação entre ingestão de produtos lácteos e o CG. Vários estudos epidemiológicos foram realizados com intuito de investigar esta associação (positiva ou negativa), tendo sido reportadas tanto associações positivas como negativas entre a ingestão de produtos lácteos e o risco de CG. (92)

Tian *et al.* numa meta-análise de 26 estudos observacionais concluíram que aparentemente não existe uma associação clara entre o consumo de produtos lácteos e o CG. Sugerem ainda realização de mais estudos de coorte de intervenção bem desenhados de modo a verificar a ausência desta associação. (92)

## 4- Conclusão

O CG é um cancro com elevada incidência e mortalidade no mundo. Em Portugal, no ano de 2010, foi o 5º cancro mais frequente e o 5º cancro com maior mortalidade. Contudo, a incidência deste cancro tem vindo a diminuir, não só em Portugal mas também a nível mundial. É sugerido que tal facto se deve a modificações de alguns dos potenciais fatores de risco, entre eles, alterações no consumo de determinados alimentos (relacionados com o risco de CG), com o advento da refrigeração alimentar.

De facto, em múltiplos estudos epidemiológicos é sugerido o papel modulador de determinados alimentos e nutrientes na carcinogénese do estômago.

As frutas e legumes, devido aos seus elevados níveis de micronutrientes, flavonóides e fibras, têm um possível papel quimiopreventivo no CG, através do seu efeito antioxidante e anti-cancerígeno, atuando quer na prevenção da síntese dos NOCs quer na sua neutralização. A maioria dos estudos epidemiológicos sugere um efeito protetor entre a ingestão de frutas (em especial os citrinos) e legumes frescos e o risco de CG. No entanto, alguns estudos sugerem apenas uma associação inversa entre o consumo de frutas e o risco de CG, enquanto outros referem apenas o efeito protetor dos legumes mas não das frutas, no risco de CG.

Relativamente aos micronutrientes (vitaminas A, C, E, folatos, carotenóides e selénio, entre outros, presentes em grande quantidade nas frutas e legumes), estas substâncias, pela sua ação antioxidante, vão diminuir o dano oxidativo e ajudar a manter o ambiente celular com níveis redox normais, intervindo assim na carcinogénese. Vários estudos epidemiológicos referem uma associação inversa entre a ingestão de alguns micronutrientes (em especial vitaminas A, C, E) e a redução do risco de CG. No entanto um estudo de coorte refere uma associação nula entre a ingestão de várias vitaminas do complexo B e o risco de CG. Outro

estudo prospetivo refere uma associação direta entre a ingestão de elevadas doses de vitamina A e o risco de CG, não havendo assim consenso relativamente ao papel quimiopreventivo da vitamina A no risco de CG entre este estudo e outros.

Quanto às fibras, presentes em elevadas quantidades nas frutas, legumes e cereais integrais, é sugerido o seu efeito protetor devido suas propriedades antioxidantes, ao ajudarem na remoção ou inativação dos nitritos, neutralizando assim os efeitos carcinogénicos dos NOCs. Vários estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre o elevado consumo de fibras alimentares ricas em anti-oxidantes e fitoquímicos e a diminuição do risco de CG.

As carnes vermelhas e/ou processadas são, de acordo com estudos recentes, um potencial fator de risco para o CG. Vários mecanismos potenciais relacionam o consumo de carne com o CG e envolvem NOCs (endogenamente sintetizados, tendo como precursores os nitratos e nitritos, ingeridos nas carnes processadas), o alto teor de ferro hémico das carnes vermelhas (que atua como catalisador na formação endógena de NOCs) e as AH e HAP (formados durante os processos de cozedura da carne a altas temperaturas). Os estudos epidemiológicos sugerem sistematicamente a associação positiva entre o elevado consumo de carnes vermelhas e carnes processadas e o risco de CG. Relativamente às carnes brancas, alguns estudos sugerem uma associação inversa entre consumo de carne branca e o risco de CG, no entanto outro estudo refere que o provável efeito benéfico das carnes brancas pode dever-se à redução da ingestão de carnes vermelhas.

O sal e os alimentos preservados com sal (carnes, peixe, vegetais), são considerados em muitos estudos, uma provável causa de CG. Tanto o processamento tradicional de alimentos (em sal) como o consumo elevado de sal *per se* estão associados à formação endógena de N-nitrosaminas carcinogénicas, sendo sugerido a sua ação sinérgica com a infeção por Hp. Todos os estudos epidemiológicos analisados referem uma associação direta entre a elevada ingestão de sal e alimentos processados salgados e o risco de CG.



A soja é descrita como tendo um efeito protetor relativamente ao CG devido às propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes das isoflavonas, um dos constituintes da soja. Estudos sugerem ausência de associação entre o consumo de soja e o risco de CG.

O chá verde e o chá preto contêm elevados teores de polifenóis, substâncias sugeridas como tendo propriedades anti-cancerígenas e ação anti-mutagénica. Os mecanismos propostos para o efeito preventivo do chá no CG incluem maior expressão das enzimas de fase II, propriedades antioxidantes, inibição da sinalização do fator de crescimento e indução da apoptose. Os estudos epidemiológicos não são consensuais, havendo alguns que referem não existir associação entre o consumo de chá verde e o risco de CG enquanto outros sugerem um papel protetor do chá verde no risco de CG. Relativamente ao chá preto, os vários estudos são contraditórios e como tal, inconclusivos.

Em relação ao café alguns dos seus constituintes (como as AH e os HAP) são descritos como tendo propriedades genotóxicas e mutagénicas e outros como tendo um potencial efeito carcinogénico (como a cafeína e a acrilamida). No entanto o café, através dos seus compostos fenólicos, o cafestol e o cafeol, vai apresentar fortes propriedades antioxidantes e atividade anti-carcinogénica. Os resultados de vários estudos têm sido contraditórios, relativamente à relação entre o café e o CG. Enquanto alguns estudos afirmam uma associação positiva entre a ingestão de café e o risco de CG (em especial do cólon), outros estudos sugerem uma associação inversa (efeito protetor). Há ainda estudos que não encontram qualquer associação entre o consumo de café e o risco de CG.

Quanto à relação entre a ingestão de leite e derivados e o risco de CG, apesar destes produtos conterem vitaminas e minerais, as conclusões de vários estudos epidemiológicos variam, tendo sido reportadas tanto associações positivas como negativas entre a ingestão de produtos lácteos e o risco de CG, pelo que são sugeridos novos estudos para aferição desta relação.

Em suma, através deste artigo de revisão, é possível concluir-se que as frutas (em especial os citrinos), os legumes frescos, alguns micronutrientes, as fibras alimentares e provavelmente as carnes brancas, têm um papel protetor no risco de CG, enquanto as carnes vermelhas e processadas, o sal e os alimentos conservados em sal têm uma associação positiva com o risco de CG. Outros alimentos e nutrientes tais como o leite e derivados, o café, o chá e a vitamina A apresentam resultados contraditórios e como tal, inconclusivos. Não foi encontrada qualquer associação entre o consumo de soja e o CG.

Assim e tendo em vista a prevenção primária de CG, recomenda-se uma alimentação que privilegie não só o consumo de frutas, legumes, alimentos com elevado teor em fibras e carnes brancas mas também a redução do consumo de sal e alimentos conservados em sal e de carnes vermelhas e/ou processadas. Associado a estas medidas alimentares, recomenda-se ainda a prática de exercício físico e a evicção tabágica e etílica, no sentido da promoção de um estilo de vida saudável.

Recomenda-se igualmente a realização de mais estudos para uma melhor elucidação dos alimentos e respetivos mecanismos implicados na carcinogénese gástrica, a fim de se estabelecer novas linhas orientadoras consensuais com vista à prevenção e redução da incidência do CG.

## **5- Agradecimentos**

Agradeço ao meu orientador, o Senhor Professor Doutor Fernando José Lopes dos Santos por todo o apoio, orientação e tempo dispensados e pela disponibilidade e prontidão no esclarecimento de dúvidas, durante a realização deste artigo de revisão.

Agradeço à minha querida família pelo seu apoio e amor incondicionais, essenciais à concretização deste trabalho e ao meu sucesso académico.

Agradeço à minha amiga Raquel Jesus, pela sua amizade, palavras de encorajamento e motivação, ao longo deste ano letivo.

Agradeço ao Dr. Jorge Correia pela sua pronta ajuda e disponibilidade na resolução de problemas e questões administrativas concernentes a este trabalho.

## 6- Referências Bibliográficas

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359–86.
2. World Cancer Research Fund International/American Institute for Cancer Research CUPR. Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer. 2016.
3. Lee Y, Derakhshan M. Environmental and Lifestyle Risk Factors of Gastric Cancer. *Achives Iran Med*. 2013;16(6):358–65.
4. Ang TL, Fock KM. Clinical epidemiology of gastric cancer. *Singapore Medical Journal*. 2014. p. 621–8.
5. American Cancer Society. Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition. *Am Cancer Soc*. 2015;(800):1–64.
6. Hu J, La Vecchia C, Negri E, de Groh M, Morrison H, Mery L. Macronutrient intake and stomach cancer. *Cancer Causes Control*. 2015;26(6):839–47.
7. Song P, Lu M, Yin Q, Wu L, Zhang D, Fu B, et al. Red meat consumption and stomach cancer risk: A meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014;140(6):979–92.
8. Jemal A, Bray F, Ferlay J. Global Cancer Statistics: 2011. *CA Cancer J Clin*. 1999;49(2):1,33–64.
9. Zhu H, Yang X, Zhang C, Zhu C, Tao G, Zhao L, et al. Red and Processed Meat Intake Is Associated with Higher Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis of Epidemiological Observational Studies. *PLoS One*. 2013;8(8).
10. Miranda N, Portugal C. Doenças Oncológicas em Números 2015 - Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. 2016.

11. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors*. 2016;1–12.
12. Saberi S, Zendehtdel K, Jahangiri S, Talebkhan Y, Abdirad A, Mohajerani N, et al. Impact of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism on the Risk of Gastric Cancer and Its Interaction with *Helicobacter pylori* Infection. *Iran Biomed J*. 2012;16(4):179–84.
13. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: A meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1).
14. Zamani N, Hajifaraji M, Malekshah A, Keshtkar A, Esmailzadeh A, Malekzadeh R. A Case-Control Study of the Relationship between Gastric Cancer and Meat Consumption in Iran. *Arch Iran Med*. 2013;16(6):324–30.
15. Abnet CC, Corley D a., Freedman ND, Kamangar F. Diet and Upper Gastrointestinal Malignancies. *Gastroenterology*. Elsevier Ltd; 2015;148(6):1234–43.
16. Pelucchi C, Tramacere I, Bertuccio P, Tavani a., Negri E, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and gastric cancer risk: An Italian case-control study. *Ann Oncol*. 2009;20(1):160–5.
17. Wang Q, Chen Y, Wang X, Gong G, Li G, Li C. Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: Results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer*. Elsevier Ltd; 2014;50(8):1498–509.
18. Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*. 2015;64(12):1881–8.
19. de Martel C, Forman D, Plummer M. Gastric cancer: epidemiology and risk factors. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):219–40.
20. Steevens J, Schouten LJ, Goldbohm RA, Van Den Brandt P a. Vegetables and fruits

- consumption and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. *Int J Cancer*. 2011;129(11):2681–93.
21. Bastos J, Lunet N, Peleteiro B, Lopes C, Barros H. Dietary patterns and gastric cancer in a Portuguese urban population. *Int J Cancer*. 2010;127(2):433–41.
  22. Wang X-Q, Yan H, Terry PD, Wang J-S, Cheng L, Wu W-A, et al. Interaction between Dietary Factors and Helicobacter Pylori Infection in Noncardia Gastric Cancer: A Population-Based Case-Control Study in China. *J Am Coll Nutr*. 2012;31(5):375–84.
  23. Hou L, Savage SA, Blaser MJ, Perez-Perez G, Hoxha M, Dioni L, et al. Telomere length in peripheral leukocyte DNA and gastric cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(11):3103–9.
  24. Chung MY, Lim TG, Lee KW. Molecular mechanisms of chemopreventive phytochemicals against gastroenterological cancer development. *World J Gastroenterol*. 2013;19(7):984–93.
  25. Lin SH, Shih YW. Antitumor effects of the flavone chalcone: Inhibition of invasion and migration through the FAK/JNK signaling pathway in human gastric adenocarcinoma AGS cells. *Mol Cell Biochem*. 2014;391(1-2):47–58.
  26. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. *Ann Oncol*. 2014;25(6):1228–33.
  27. Gonzalez C a, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2910–9.
  28. Freedman ND, Subar AF, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A, Abnet CC. Fruit and vegetable intake and gastric cancer risk in a large United States prospective cohort

- study. *Cancer Causes Control*. 2008;19(5):459–67.
29. Bonequi P, Meneses-González F, Correa P, Rabkin CS, Camargo MC. Risk factors for gastric cancer in Latin America: A meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):217–31.
  30. Park B, Shin A, Park SK, Ko KP, Ma SH, Lee EH, et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. *Cancer Causes Control*. 2011;22(11):1497–502.
  31. Shergill-Bonner R. Micronutrients. *Paediatr Child Health (Oxford)*. 2013;23(8):331–6.
  32. Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: Meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):1–21.
  33. Williams CD. Antioxidants and prevention of gastrointestinal cancers. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013;29(2):195–200.
  34. Mayne ST, Ferrucci LM, Cartmel B. Lessons Learned from Randomized Clinical Trials of Micronutrient Supplementation for Cancer Prevention. *Annu Rev Nutr*. 2012;32(1):369–90.
  35. Li P, Zhang H, Chen J, Shi Y, Cai J, Yang J, et al. Association between dietary antioxidant vitamins intake/blood level and risk of gastric cancer. *Int J Cancer*. 2014;00:1–10.
  36. Xiao Q, Freedman ND, Ren J, Hollenbeck AR, Abnet CC, Park Y. Intakes of folate, methionine, vitamin B6, and vitamin B12 with risk of esophageal and gastric cancer in a large cohort study. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2014;110(5):1328–33.
  37. Lazarevic K, Nagorni A, Bogdanovic D, Rancic N, Stosic L, Milutinovic S. Dietary micronutrients and gastric cancer: hospital based study. *Cent Eur J Med*. 2011;6(6):783–7.

38. Lunet N, Valbuena C, Carneiro F, Lopes C, Barros H. Antioxidant Vitamins and Risk of Gastric Cancer: A Case-Control Study in Portugal. *Nutr Cancer*. 2006;55(1):71–7.
39. Miyazaki M, Doi Y, Ikeda F, Ninomiya T, Hata J, Uchida K, et al. Dietary vitamin A intake and incidence of gastric cancer in a general Japanese population: The Hisayama Study. *Gastric Cancer*. 2012;15(2):162–9.
40. Steevens J, van den Brandt PA, Goldbohm RA, Schouten LJ. Selenium Status and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes: The Netherlands Cohort Study. *Gastroenterology*. 2010;138(5):1704–13.
41. Fuller S, Beck E, Salman H, Tapsell L. New Horizons for the Study of Dietary Fiber and Health: A Review. *Plant Foods Hum Nutr*. 2016;71(1):1–12.
42. De Menezes EW, Giuntini EB, Dan MCT, Sard?? FAH, Lajolo FM. Codex dietary fibre definition-Justification for inclusion of carbohydrates from 3 to 9 degrees of polymerisation. In: *Food Chemistry*. 2013. p. 581–5.
43. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr*. 2014;100(Supplement 1):394S – 398S.
44. Moeller ME, Dahl R, Boeckman OC. A possible role of the dietary fiber product, wheat bran, as a nitrite scavenger. *Food Chem Toxicol*. 1988;26(10):841–5.
45. Battaglia Richi E, Baumer B, Conrad B, Darioli R, Schmid A, Keller U. Health Risks Associated with Meat Consumption: A Review of Epidemiological Studies. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015;85(1-2):70–8.
46. Daniel CR, Cross AJ, Koebnick C, Sinha R. Trends in meat consumption in the USA. *Public Health Nutr*. 2011;14(4):575–83.
47. Abid Z, Cross AJ, Sinha R. Meat, dairy, and cancer. *Am J Clin Nutr*. 2014;100 Suppl(C):386S – 93S.



48. Kim E, Coelho D, Blachier F. Review of the association between meat consumption and risk of colorectal cancer. *Nutr Res. Elsevier Inc.*; 2013;33(12):983–94.
49. Ferguson LR. Meat and cancer. *Meat Sci. Elsevier Ltd*; 2010;84(2):308–13.
50. Bryan NS, Alexander DD, Coughlin JR, Milkowski AL, Boffetta P. Ingested nitrate and nitrite and stomach cancer risk: An updated review. *Food Chem Toxicol. Elsevier Ltd*; 2012;50(10):3646–65.
51. Ward MH, Cross AJ, Abnet CC, Sinha R, Markin RS, Weisenburger DD. Heme iron from meat and risk of adenocarcinoma of the esophagus and stomach. *Eur J Cancer Prev.* 2012;21(2):134–8.
52. Pérez-Pérez GI, Israel DA. Role of iron in *Helicobacter pylori*: its influence in outer membrane protein expression and in pathogenicity. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000;12(12):1263–5.
53. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, Hollenbeck AR, Park Y, Sinha R. Prospective investigation of poultry and fish intake in relation to cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(11):1903–11.
54. Wu S, Liang J, Zhang L, Zhu X, Liu X, Miao D. Fish consumption and the risk of gastric cancer: systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer. BioMed Central Ltd*; 2011;11(1):26.
55. World Cancer Research Fund/ American Institute of Cancer Research (WCRF/AICR), World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR). Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Cancer Research. Washington DC; 2007.
56. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. World Health Organization technical report series. 2003.
57. Sato T, Fukuyama T, Suzuki T, Takayanagi J, Murakami T, Shiotsuki N, et al. Studies

- of causation of gastric cancer. The relation between gastric cancer mortality rate and salted food intake in several places in Japan. *Bull Inst Public Heal.* 1959;8:187–98.
58. Jossens J. La relation entre l'épidémiologie des accidents cérébro-vasculaires et du cancer de l'estomac. *L'Evolution Médicale.* 1968;12:381–5.
  59. Ko K-P, Park SK, Yang JJ, Ma SH, Gwack J, Shin A, et al. Intake of Soy Products and Other Foods and Gastric Cancer Risk: A Prospective Study. *J Epidemiol.* 2013;23(5):337–43.
  60. Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM, et al. High Dietary Salt Intake Exacerbates *Helicobacter pylori*-Induced Gastric Carcinogenesis. *Infect Immun.* 2013;81(6):2258–67.
  61. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr. Elsevier Ltd;* 2012;31(4):489–98.
  62. Lin S, Li Y, Leung K, Huang C, Wang X. Salt Processed Food and Gastric Cancer in a Chinese Population. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2014;15(13):5293–8.
  63. Wang XQ, Terry PD, Yan H. Review of salt consumption and stomach cancer risk: Epidemiological and biological evidence. *World Journal of Gastroenterology.* 2009. p. 2204–13.
  64. Shikata K, Kiyohara Y, Kubo M, Yonemoto K, Ninomiya T, Shirota T, et al. A prospective study of dietary salt intake and gastric cancer incidence in a defined Japanese population: The Hisayama study. *Int J Cancer.* 2006;119(1):196–201.
  65. Takachi R, Inoue M, Shimazu T, Sasazuki S, Ishihara J, Sawada N, et al. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: The Japan Public Health Center-based prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(2):456–64.
  66. Zamora-Ros R, Agudo A, Luján-Barroso L, Romieu I, Ferrari P, Knaze V, et al. Dietary

- flavonoid and lignan intake and gastric adenocarcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(6):1398–408.
67. Hou I-C, Amarnani S, Chong MT, Bishayee A. Green tea and the risk of gastric cancer: epidemiological evidence. *World J Gastroenterol.* 2013;19(24):3713–22.
  68. Hara A, Sasazuki S, Inoue M, Miura T, Iwasaki M, Sawada N, et al. Plasma isoflavone concentrations are not associated with gastric cancer risk among Japanese men and women. *J Nutr.* 2013;143(8):1293–8.
  69. Li S, Lo C-Y, Pan M-H, Lai C-S, Ho C-T. Black tea: chemical analysis and stability. *Food Funct.* 2013;4(1):10–8.
  70. Yu F, Jin Z, Jiang H, Xiang C, Tang J, Li T, et al. Tea consumption and the risk of five major cancers: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMC Cancer.* *BMC Cancer*; 2014;14:1–20.
  71. Lambert JD. Does tea prevent cancer? Evidence from laboratory and human intervention studies. *Am J Clin Nutr.* 2013;98(6).
  72. Zhou Y, Li N, Zhuang W, Liu G, Wu T, Yao X, et al. Green tea and gastric cancer risk: meta-analysis of epidemiologic studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2008;17(1):159–65.
  73. Deandrea S, Foschi R, Galeone C, La Vecchia C, Negri E, Hu J. Is temperature an effect modifier of the association between green tea intake and gastric cancer risk? *Eur J Cancer Prev.* 2010;19:18–22.
  74. Tong GX, Liang H, Chai J, Cheng J, Feng R, Chen PL, et al. Association of risk of gastric cancer and consumption of tobacco, alcohol and tea in the Chinese population. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(20):8765–74.
  75. Inoue M, Sasazuki S, Wakai K, Suzuki T, Matsuo K, Shimazu T, et al. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. *Gut.*

- 2009;58(10):1323–32.
76. Sasazuki S, Tamakoshi A, Matsuo K, Ito H, Wakai K, Nagata C, et al. Green tea consumption and gastric cancer risk: An evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2012;42(4):335–46.
  77. Yuan JM, Sun C, Butler LM. Tea and cancer prevention: Epidemiological studies. *Pharmacol Res. Elsevier Ltd;* 2011;64(2):123–35.
  78. Rao DN, Ganesh B, Dinshaw K a, Mohandas KM. A case-control study of stomach cancer in Mumbai, India. *Int J Cancer.* 2002;99(5):727–31.
  79. De Stefani E, Correa P, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Mendilaharsu M. Dietary patterns and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Gastric Cancer.* 2004;7(4):211–20.
  80. Ren JS, Freedman ND, Kamangar F, Dawsey SM, Hollenbeck AR, Schatzkin A, et al. Tea, coffee, carbonated soft drinks and upper gastrointestinal tract cancer risk in a large United States prospective cohort study. *Eur J Cancer.* 2010;46(10):1873–81.
  81. Gallus S, Tramacere I, Tavani A, Bosetti C, Bertuccio P, Negri E, et al. Coffee, black tea and risk of gastric cancer. *Cancer Causes Control.* 2009;20(8):1303–8.
  82. Pourfarzi F, Whelan A, Kaldor J, Malekzadeh R. The role of diet and other environmental factors in the causation of gastric cancer in Iran - A population based study. *Int J Cancer.* 2009;125(8):1953–60.
  83. Khan MMH, Goto R, Kobayashi K, Suzumura S, Nagata Y, Sonoda T, et al. Dietary habits and cancer mortality among middle aged and older Japanese living in Hokkaido, Japan by cancer site and sex. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2004;5(1):58–65.
  84. Liu H, Hua Y, Zheng X, Shen Z, Luo H, Tao X, et al. Effect of coffee consumption on the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort

- studies. *PLoS One. BMC Cancer*; 2015;10(5):e0128501.
85. Butt MS, Sultan MT. Coffee and its consumption: benefits and risks. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2011;51(4):363–73.
  86. Sanikini H, Dik VK, Siersema PD, Bhoo-Pathy N, Uiterwaal CSPM, Peeters PHM, et al. Total, caffeinated and decaffeinated coffee and tea intake and gastric cancer risk: results from the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015;136(6):E720–30.
  87. Cavin C, Marin-Kuan M, Langouët S, Bezençon C, Guignard G, Verguet C, et al. Induction of Nrf2-mediated cellular defenses and alteration of phase I activities as mechanisms of chemoprotective effects of coffee in the liver. *Food Chem Toxicol*. 2008;46(4):1239–48.
  88. Higgins LG, Cavin C, Itoh K, Yamamoto M, Hayes JD. Induction of cancer chemopreventive enzymes by coffee is mediated by transcription factor Nrf2. Evidence that the coffee-specific diterpenes cafestol and kahweol confer protection against acrolein. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2008;226(3):328–37.
  89. Bidel S, Hu G, Jousilahti P, Pukkala E, Hakulinen T, Tuomilehto J. Coffee consumption and risk of gastric and pancreatic cancer--a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2013;132(7):1651–9.
  90. Ainslie-Waldman CE, Koh WP, Jin A, Yeoh KG, Zhu F, Wang R, et al. Coffee intake and gastric cancer risk: The Singapore Chinese health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(4):638–47.
  91. Zeng S-B, Weng H, Zhou M, Duan X-L, Shen X-F, Zeng X-T. Long-Term Coffee Consumption and Risk of Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(38):e1640.
  92. Tian S, Yu J, Kang W, Ma Z, Ye X, Cao Z. Association between Dairy Intake and Gastric Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e101728.