

**FACULDADE DE MEDICINA, UNIVERSIDADE FEDERAL DO  
RIO GRANDE DO SUL, UFRGS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO: CIÊNCIAS EM GASTROENTEROLOGIA E  
HEPATOLOGIA  
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**ALINE GAMARRA TABORDA**

**FATORES ALIMENTARES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE  
METAPLASIA INTESTINAL EM DISPÉPTICOS FUNCIONAIS**

Porto Alegre-RS  
2011

**ALINE GAMARRA TABORDA**

**FATORES ALIMENTARES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO DE  
METAPLASIA INTESTINAL EM DISPÉPTICOS FUNCIONAIS**

Dissertação apresentada na Faculdade de Medicina da  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para a obtenção  
do título de Mestre em Ciências Gastroenterológicas.

**ORIENTADOR: Prof. Dr. João Carlos Prolla**

**CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Luiz Edmundo Mazzoleni**

Porto Alegre-RS  
2011

## CIP - Catalogação na Publicação

---

GAMARRA TABORDA, ALINE  
FATORES ALIMENTARES ENVOLVIDOS NO DESENVOLVIMENTO  
DE METAPLASIA INTESTINAL EM DISPÉPTICOS FUNCIONAIS /  
ALINE GAMARRA TABORDA. -- 2011.  
70 f.

Orientador: JOÃO CARLOS PROLLA.

Coorientador: LUIZ EDMUNDO MAZZOLENI.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do  
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa  
de Pós-Graduação em Ciências em Gastroenterologia,  
Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Metaplasia intestinal gástrica. 2. hábitos  
alimentares. 3. dispépticos funcionais. I. PROLLA,  
JOÃO CARLOS, orient. II. MAZZOLENI, LUIZ EDMUNDO,  
coorient. III. Título.

---

## AGRADECIMENTOS

Embora uma dissertação seja, pela sua finalidade acadêmica, um trabalho individual, há contribuições de natureza diversa que não podem – nem devem – deixar de ser realçadas. Por essa razão, desejo expressar os meus sinceros agradecimentos:

Aos meus pais Rejane e Taborda, pelo estímulo e apoio incondicional desde a primeira hora; pela paciência e grande amizade com que sempre me ouviram e sensatez com que sempre me ajudaram. E por serem o exemplo de caráter, honestidade e persistência para minha vida.

Ao meu marido Félix, pelo companheirismo, pelas inúmeras trocas de impressões e comentários ao trabalho e claro pela paciência e compreensão reveladas ao longo destes meses.

Às minhas amigas Aline, Lu, Heleninha, Flavinha que, mesmo de longe, fizeram-se presentes me aconselhando e incentivando com carinho e dedicação.

À minha amiga de todas as horas, Graciela, pelo constante apoio, pelas críticas e conselhos, enfim por estar comigo em todos os momentos.

Ao Professor Dr. Prolla cuja orientação, permanente disponibilidade e apoio nesse momento final da dissertação me permitiram executá-la.

Aos pacientes que participaram desta pesquisa; sem eles, nenhuma dessas páginas estaria completa.

A todas as pessoas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a execução dessa dissertação de Mestrado.

## SUMÁRIO

<b>RESUMO</b> .....	<b>05</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>06</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	<b>07</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b> .....	<b>08</b>
<b>LISTA DE TABELAS</b> .....	<b>09</b>
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>12</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	12
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	12
<b>3 REFERENCIAL TEORICO</b> .....	<b>13</b>
3.1 CRITÉRIOS PARA O DIAGNÓSTICO DA DISPEPSIA FUNCIONAL .....	14
3.2 FISIOPATOLOGIA DA DISPEPSIA FUNCIONAL .....	14
3.3 ONCOGÊNESE GÁSTRICA .....	15
3.4 HISTOLOGIA E EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO .....	17
3.4.1 <i>Câncer gástrico</i> .....	17
3.4.2 <i>Metaplasia Intestinal</i> .....	19
3.4.3 <i>Radicais Livres</i> .....	20
3.4.4 <i>Vitaminas e Antioxidantes</i> .....	21
3.4.5 <i>Fatores Carcinogênicos Dietéticos</i> .....	26
<b>4 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>29</b>
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>30</b>
5.1 DELINEAMENTO .....	30
5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	30
5.2.1 <i>Avaliação dos sintomas dispépticos</i> .....	32
5.2.2 <i>Logística do estudo</i> .....	32
5.3 DESCRIÇÃO DOS MÉTODOS DE AVALIAÇÃO DO PADRÃO ALIMENTAR .....	32
5.4 ANÁLISES ESTATÍSTICAS .....	33
<b>6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS</b> .....	<b>34</b>
<b>7 RESULTADOS</b> .....	<b>35</b>
<b>8 DISCUSSÃO</b> .....	<b>42</b>
<b>9 CONCLUSÃO</b> .....	<b>48</b>
<b>9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS</b> .....	<b>49</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>54</b>
ANEXO A .....	55
ANEXO B .....	58
ANEXO C .....	66

## RESUMO

**Introdução:** A metaplasia intestinal (MI) do estômago é uma lesão onde ocorre a metaplasia das células epiteliais gástricas para um fenótipo intestinal. A MI gástrica é considerada uma lesão preneoplásica associada a um aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma gástrico. Estudos epidemiológicos indicam uma relação entre hábitos alimentares e o risco de desenvolvimento de câncer de estômago: tanto podendo ter um efeito carcinogênico gástrico, como um fator protetor, sugerindo que os antioxidantes como as vitaminas A, C e E, diminuem o risco desse tipo de câncer

**Material e métodos:** Trata-se de um estudo caso-controle, observacional, para o qual foram avaliados 320 pacientes portadores de dispepsia funcional, que separados em dois grupos, um grupo de casos I (indivíduos com metaplasia intestinal) tiveram seus hábitos alimentares comparado aos do grupo de casos controle (sem metaplasia intestinal), através de um questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA).

**Resultados:** Ao analisarmos o padrão alimentar dos pacientes dispépticos funcionais portadores de metaplasia intestinal e compará-lo com o padrão daqueles que não possuem MI constatou-se que os pacientes portadores de MI consomem mais alimentos como os enlatados e defumados, enquanto que os pacientes sem metaplasia intestinal apresentam um consumo expressivamente maior de frutas em geral e vegetais. Diferença no padrão de consumo de sal não foi identificada.

**Conclusões:** Através dos resultados obtidos no presente estudo podemos supor que a modificação da dieta, por meio de uma diminuição na ingestão de alimentos como defumados e enlatados e um acréscimo na ingestão de frutas e vegetais, pode levar a uma diminuição de casos de metaplasia intestinal.

**Palavras-chave:** Metaplasia intestinal gástrica, dispepsia funcional, hábitos alimentares.

## ABSTRACT

**Introduction:** Intestinal metaplasia (IM) of the stomach is a lesion in which metaplasia of gastric epithelial cells occurs for an intestinal phenotype. Gastric IM is considered a preneoplastic lesion associated with an increase in the risk of gastric carcinoma development. Epidemiologic studies indicate a relation between dietary habits and stomach cancer development, some habits increasing the risk for it, and others have a protective effect, suggesting that antioxidants, such as vitamins A, C, and E, decrease the risk of this type of cancer.

**Materials and methods:** It is a case-control, observational study in which 320 patients with functional dyspepsia, divided in two groups, were assessed. The case I group (individuals with intestinal metaplasia) had their dietary pattern compared to that of the control group, constituted of individuals similar to those in the case group but without intestinal metaplasia, through a food frequency questionnaire (FFQ).

**Results:** The analysis of the dietary pattern of functional dyspeptic patients with intestinal metaplasia, and its comparison with those without IM, showed a higher frequency of canned and smoked foods consumption in the first group, and, on the other hand, a higher consumption of fruits and vegetables in patients without IM. No effect of salt consumption was detected.

**Conclusions:** The results obtained in this study suggest changes in the diet, with a decrease in the consumption of smoked and canned foods, and an increase in the consumption of fruits and vegetables, can lead to a diminution of intestinal metaplasia cases.

**Keywords:** Gastric intestinal metaplasia, functional dyspepsia, dietary habits.

## LISTA DE ABREVIATURAS

DGF	Doenças Gastrointestinais Funcionais
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HEROES	Helicobacter Eradication Relief of Dyspeptic Symptoms
Hp	Helicobacter pylori
INCA	Instituto Nacional do Câncer
DF	Dispepsia funcional
MI	Metaplasia Intestinal
MIG	Metaplasia Intestinal Gástrica
EOR	Espécies de Oxigênio Reativas
RL	Radicais livres
ITC	Isotiocianato aril
QFCA	Questionário de frequência de consumo alimentar
NOC	N-compostos
GCA	Gastrite crônica atrófica
CaD	Carcinoma difuso
CagA	proteína associada ao gene A



## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - CASCATA DE EVENTOS PATOLÓGICOS NO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO TIPO INTESTINAL, PROPOSTA POR PELAYO CORREA. ....	19
FIGURA 2 - FONTES ALIMENTARES DE NUTRIENTES ANTIOXIDANTES E SUAS QUANTIDADES ....	266

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Frequência de consumo de frutas em geral pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	35
Tabela 2 - Análise estatística da Tabela 1. ....	35
Tabela 3 - Frequência de consumo de frutas cítricas pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	36
Tabela 4 - Análise estatística da tabela 3. ....	36
Tabela 5 - Frequência de consumo de vegetais verdes pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	36
Tabela 6 - Análise estatística da tabela 5. ....	36
Tabela 7 - Frequência de consumo de alimentos defumados pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	37
Tabela 8 - Análise estatística da tabela 7. ....	37
Tabela 9 - Frequência de consumo de alimentos embutidos pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	37
Tabela 10 - Análise estatística da tabela. ....	37
Tabela 11 - Frequência de consumo de alimentos enlatados pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	38
Tabela 12 - Análise estatística da tabela 11. ....	38
Tabela 13 - Frequência de consumo de queijos pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	38
Tabela 14 - Análise estatística da tabela 13. ....	38
Tabela 15 - Frequência de consumo de feijões, lentilha e ervilha pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	39
Tabela 16 - Análise estatística da tabela 15. ....	39
Tabela 17 - Frequência de consumo de carne de boi pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	39
Tabela 18 - Análise estatística da tabela 17. ....	39
Tabela 19 - Frequência de consumo de carne assada/churrasco pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	40
Tabela 20 - Análise estatística da tabela 19. ....	40
Tabela 21 - Frequência de consumo de arroz branco pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	40
Tabela 22 - Análise estatística da Tabela 21. ....	
Tabela 23 - Frequência de consumo de vegetais amarelos pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal. ....	41
Tabela 24 - Análise estatística da Tabela 23. ....	41

## 1 INTRODUÇÃO

O termo dispepsia, atualmente, é utilizado para definir sintomas recorrentes ou persistentes de desconforto e/ou dor no abdômen superior. O desconforto pode ser referido como plenitude epigástrica, distensão, saciedade pós-prandial precoce, náuseas, vômitos, dentre outros. Os sintomas podem ser contínuos ou intermitentes e estarem ou não associados com as refeições <sup>(1,2)</sup>.

A dispepsia acomete 15% a 40% dos indivíduos adultos de populações ocidentais <sup>(3)</sup>, é responsável por mais de 5% de todas as consultas a clínicos e provoca um custo econômico maior que 1,3 bilhões de dólares por ano em prescrição de drogas nos Estados Unidos <sup>(4)</sup>. A maioria dos pacientes com dispepsia não apresenta alterações anatômicas ou bioquímicas que justifiquem os sintomas <sup>(1,3,4)</sup>, sendo considerados como portadores de dispepsia funcional (DF).

Uma das mais polêmicas questões que envolvem essa entidade, atualmente, é o *Helicobacter pylori* – bactéria com a propriedade de sobreviver no meio ácido do estômago. Hoje é uma das mais prevalentes infecções dos seres humanos e estima-se que, aproximadamente, metade da população mundial seja portadora desse microorganismo <sup>(5)</sup>.

A associação entre o *Helicobacter pylori* e a dispepsia funcional ocorre devido à alta prevalência tanto da gastrite causada por esse microorganismo, como da dispepsia funcional (DF), as duas afecções são frequentemente encontradas num mesmo indivíduo, não estando definido se existe relação causal entre estas condições <sup>(3,5)</sup>.

Estudos recentes indicam que esta bactéria parece estar associada com a metaplasia intestinal, que, por sua vez, está associada ao carcinoma gástrico de tipo intestinal, o principal tumor gástrico encontrado em populações de alto risco. Acomete mais homens do que mulheres, com uma proporção de 2:1, de faixa etária em torno dos 60-70 anos <sup>(6,7)</sup>. A metaplasia intestinal do estômago é um processo caracterizado pela presença de epitélio gástrico com aspectos morfológicos e bioquímicos do epitélio intestinal. Trata-se de uma entidade não-homogênea, apresentando vários padrões de diferenciação e maturação das glândulas metaplásicas, o que permite subclassificá-la de acordo com características morfológicas, bioquímicas e enzimáticas <sup>(8)</sup>.

O adenocarcinoma gástrico é uma das mais importantes causas de óbitos por neoplasias em todo o mundo. Os fatores etiológicos envolvidos no desenvolvimento do câncer gástrico ainda não são inteiramente conhecidos. Estudos epidemiológicos demonstram a

importância de vários fatores dentre eles os ambientais; notadamente, os alimentares <sup>(9)</sup>. Um novo fator tem sido investigado na oncogênese gástrica: postula-se que a infecção pelo *Helicobacter pylori* levando à gastrite crônica, atrofia da mucosa e metaplasia intestinal tenha participação nessa cadeia de eventos. A Organização Mundial de Saúde classificou a bactéria como agente carcinogênico do grupo I para a ocorrência de neoplasias gástricas <sup>(8,9,10)</sup>.

A carcinogênese é um processo altamente complexo do qual participam fatores de risco herdados e de risco ambientais, tais como a alimentação, o hábito de fumar, a ocupação e a exposição à radiação e a agentes químicos.

Os carcinógenos podem ser divididos, em linhas gerais, em genotóxicos e epigenéticos, os primeiros os que afetam diretamente o DNA, e os segundos, químicos não genotóxicos, que induzem neoplasmas por outro mecanismo <sup>(11)</sup>.

Os estudos epidemiológicos mostram uma relação entre nutrição e câncer de estômago: certos alimentos, como os defumados e os conservados com sal, parecem ter efeito carcinogênico gástrico <sup>(11,12)</sup>.

Há ainda indicações de que uma dieta composta por legumes frescos e frutas é fator protetor consistente em numerosos estudos, sugerindo que os antioxidantes como as vitaminas A, C e E, por exemplo, diminuem o risco de câncer gástrico <sup>(12,13)</sup>.

Os antioxidantes são um conjunto heterogêneo de substâncias formadas por vitaminas, minerais, pigmentos naturais e outros compostos vegetais. Fazem parte deste grupo ainda, enzimas, agindo estas como bloqueadores do efeito danoso dos radicais livres. Diz-se que os antioxidantes são substâncias que bloqueiam a ação dos radicais livres, uma vez que impedem a oxidação de outras substâncias químicas que ocorrem nas reações metabólicas <sup>(12,14,15)</sup>.

O presente estudo teve por objetivo avaliar a potencial relação entre fatores alimentares com o desenvolvimento de metaplasia intestinal em estômagos de indivíduos dispépticos funcionais.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Verificar a importância de fatores alimentares no desenvolvimento de metaplasia intestinal em dispépticos funcionais.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Analisar o padrão alimentar de dispépticos funcionais;
- Estudar a relação entre a quantidade de sal ingerida e o desenvolvimento de metaplasia intestinal gástrica.

### 3 REFERENCIAL TEORICO

As doenças gastrointestinais funcionais (DGF) são reconhecidas como um problema de saúde pública e sua prevalência é pouco estudada no nosso meio. Caracterizam-se por uma série de condições e de sintomas gastrointestinais crônicos que não podem ser explicados por alterações estruturais ou bioquímicas passíveis de identificação pelos testes atualmente disponíveis <sup>(1,2)</sup>.

A dispepsia é um problema bastante comum que atinge uma grande parte da população. Trata-se de um termo derivado do grego e significa digestão difícil (*dys* = difícil; *peptein* = digestão). A dispepsia funcional caracteriza-se pela ocorrência de sintomas atribuíveis aos segmentos mais proximais do trato gastrointestinal em pacientes que não apresentam nenhuma evidência de doença orgânica ou anormalidade estrutural do tubo digestivo <sup>(3,4,16)</sup>.

Sintomas dispépticos são muito frequentes em adultos. Questionários validados, utilizando a definição correta de dispepsia, têm reportado prevalências de 14 a 26% em estudos de populações adultas, predominantemente da raça branca, dos Estados Unidos e da Europa. Alguns autores afirmam que a dispepsia afeta de 15% a 40% da população ocidental <sup>(4,17,18)</sup>; a predominância é maior em mulheres sendo estável ou declinante com a idade. Os sintomas dispépticos costumam apresentar grandes flutuações e podem ser a causa de mais de 5% das consultas médicas <sup>(16,19)</sup>.

Do ponto de vista etiológico, as dispepsias podem ser subdivididas em três categorias:

- Aquelas com causas definidas para explicar os sintomas, quando os mesmos melhoram ou desaparecem com a eliminação da lesão. Os exemplos mais comuns são as úlceras pépticas, as neoplasias e as doenças bileopancreáticas; dispepsias reconhecidas como orgânicas.
- As que apresentam alterações de relevância incerta na gênese dos sintomas. Exemplos usuais são as duodenites histológicas, litíase biliar (sem quadros clínicos de cólicas biliares) e as gastrites pelo *Helicobacter pylori*.
- As dispepsias sem explicações definidas para a presença dos sintomas ditos funcionais.

Três grandes estudos de pacientes dispépticos demonstraram que apenas cerca de 30% apresentavam anormalidades definidas para explicar os sintomas <sup>(1,2,20)</sup>.

Embora a dispepsia funcional não esteja associada com aumento de mortalidade, ela é crônica e responsável pela piora da qualidade de vida dos pacientes acometidos, além de gerar gastos econômicos substanciais <sup>(19)</sup>.

### 3.1 Critérios para o diagnóstico da dispepsia funcional

O Consenso Roma III definiu dispepsia funcional como a presença de sintomas que aparentemente tenham origem na região gastroduodenal, na ausência de qualquer doença orgânica, sistêmica ou metabólica que possa explicar os sintomas. Para o diagnóstico de dispepsia funcional, os pacientes deverão apresentar um ou mais dos seguintes sintomas: dor epigástrica, queimação epigástrica, plenitude pós-prandial e saciedade precoce. O Consenso Roma III considera que, especialmente para fins de pesquisa, o termo dispepsia funcional deve ser substituído por uma das duas categorias de diagnóstico: 1 – Síndrome do desconforto pós-prandial; 2 – Síndrome da dor epigástrica <sup>(21)</sup>.

### 3.2 Fisiopatologia da dispepsia funcional

A fisiopatologia da dispepsia funcional permanece desconhecida, embora vários distúrbios estejam com ela envolvidos ou dela são decorrentes. A doença parece fazer parte de alterações que envolvem outros segmentos do tubo digestivo, além do trato gastrointestinal superior. Alterações na sensibilidade visceral, motilidade gastrointestinal, funções neurológicas e psicológicas podem participar na DF <sup>(3,5,18)</sup>.

Várias alterações estruturais, como a úlcera péptica, a colecistolitíase, a doença do refluxo gastroesofágico e o câncer gástrico, podem causar dispepsia, sendo ela então denominada dispepsia orgânica. Entretanto, na maior parte dos indivíduos com queixas dispépticas não se encontra nenhuma anormalidade relevante, seja ela inflamatória, anatômica, metabólica ou neoplásica, que justifique os sintomas, sendo então denominada dispepsia funcional.

Os mecanismos fisiopatológicos desta associação são ainda incertos e incluem alterações da motilidade gastrointestinal (vista em 20% a 70% dos pacientes) e da secreção ácida do estômago. Mais recentemente, alterações inapropriadas da sensibilidade visceral a estímulos mecânicos ou químicos e infecção gástrica por *Helicobacter pylori* também têm sido implicados <sup>(18)</sup>.

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa, flagelada, com a propriedade de sobreviver no meio ácido do estômago. A descoberta da bactéria, descrita em relato publicado em 1983, estabeleceu sua associação com inflamação gástrica. Estudos subsequentes

reconheceram a infecção por *Helicobacter pylori* como o principal fator causal de gastrite crônica e como fator associado de risco para úlcera péptica, câncer gástrico e linfoma gástrico tipo MALT (“mucosa-associated lymphoid tissue”) <sup>(22,23,24,25)</sup>.

Muito frequentemente ainda, são encontrados também fatores psicossociais associados a dispepsia. O estresse agudo pode alterar a função gastrointestinal induzindo sintomas, mesmo em indivíduos normais. Alguns estudos revelam alta incidência de neuroses, ansiedade, depressão e tensão emocional entre os dispépticos funcionais quando comparados com voluntários assintomáticos, sugerindo um papel modulador pelo sistema nervoso central <sup>(18,20)</sup>.

### 3.3. Oncogênese gástrica

O organismo humano encontra-se exposto a múltiplos fatores carcinogênicos, com efeitos aditivos ou multiplicativos. Sabe-se que a predisposição individual tem um papel decisivo na resposta final, porém não é possível definir em que grau ela influencia a relação entre a dose e o tempo de exposição ao carcinógeno e a resposta individual à exposição. Independentemente da exposição a carcinógenos, as células sofrem processos de mutação endógena, alterando o desenvolvimento normal da população celular como um todo. Estes fenômenos incluem danos oxidativos, erros de ação das polimerases e das recombinases, redução e reordenamento cromossômico. Há também que se considerar a vigilância imunológica como mecanismo de correção ou exclusão das células mutantes <sup>(9,11)</sup>.

Os fenômenos de mutação endógena podem condicionar uma maior ou menor instabilidade genômica, que pode ser crucial nos processos iniciais da carcinogênese, como consequência de aneuploidia e ampliações gênicas.

Em suma, a carcinogênese pode iniciar-se de forma espontânea ou ser provocada pela ação de agentes carcinogênicos (químicos físicos ou biológicos). Em ambos os casos, verifica-se a indução de alterações mutagênicas e não mutagênicas ou epigenéticas nas células <sup>(11,27)</sup>.

Estudos epidemiológicos demonstram a importância de fatores ambientais, notadamente alimentares, na patogenia do câncer gástrico. Um fator que tem sido investigado na oncogênese gástrica é a infecção pelo *Helicobacter pylori* levando à gastrite crônica,



atrofia da mucosa e metaplasia intestinal; tendo, assim, participação na cadeia de eventos da gênese do câncer gástrico <sup>(10,28,29)</sup>.

Os fatores de risco mais discutidos são as dietas, sendo fator de risco aumentado o alto teor de carboidratos complexos, grandes quantidades de carnes e peixes salgados, alto teor de nitratos (os nitratos são convertidos a um nitrito carcinogênico pelas bactérias intestinais). Tais bactérias podem ser introduzidas pelo consumo de alimentos parcialmente decompostos <sup>(30,31,32)</sup>.

Mais recentemente, começou a ser reconhecido o potencial carcinogênico das nitrosaminas e nitrosamidas, genericamente chamadas de N-compostos, substâncias formadas com a interação entre um grupo de nitrogênio secundário (que pode ser uma amina ou amida, uma alquil-uréia ou um anel peptídico) e um nitrito. A evidência de que as populações de maior risco para o câncer gástrico apresentavam dietas ricas em substratos para o processo de produção endógena de N-compostos desencadeou o interesse na avaliação dessas substâncias na gênese do câncer gástrico <sup>(33,34,35)</sup>.

Reciprocamente, o consumo de vegetais crus, frutas cítricas e pães com alto teor de fibras estão associados a um risco menor de câncer gástrico. O ácido ascórbico e o  $\beta$  – caroteno, encontrados em frutas e vegetais, agem como antioxidantes; o ácido ascórbico também pode prevenir a conversão de nitratos a nitritos <sup>(13,30,36)</sup>.

Outros fatores associados a um risco aumentado de câncer gástrico incluem: baixo estrato socioeconômico, tabagismo, sexo masculino e infecção pelo *Helicobacter pylori* <sup>(36,37)</sup>.

A presença de anticorpos IgG contra o *Helicobacter pylori* em uma determinada população correlaciona-se com a incidência local e as taxas de mortalidade do câncer gástrico. Diferentes cepas deste organismo desencadeiam níveis diferentes de resposta de anticorpos. Por exemplo, a infecção com a cepa cag-A desencadeia mais inflamação mucosa do que as cepas cag-A negativas e também confere um risco maior para o desenvolvimento de câncer gástrico <sup>(25,38)</sup>. Estudo realizado em Porto Alegre demonstrou que existe associação entre infecção por *Helicobacter pylori* linhagem cag-A positiva e adenocarcinoma gástrico distal, independente do *status* de infecção pelo *Helicobacter pylori* <sup>(39)</sup>.

Os resultados de tais estudos levam à conclusões – como citado anteriormente – que a dieta é um fator relevante no processo de oncogênese gástrica. Uma das hipóteses para esse papel preponderante é a ação mediante dos radicais livres.

### 3.4 Histologia e epidemiologia do Câncer Gástrico

#### 3.4.1 Câncer gástrico

O câncer gástrico, na sua forma mais frequente – o adenocarcinoma – é o produto final de uma série de alterações celulares e genéticas (mutações), as quais, provavelmente, se iniciam na infância, associadas a fatores ambientais e dietéticos. Existem substâncias que favorecem a aparecimento do câncer, chamadas de carcinógenos. No mundo, o câncer é a terceira causa de morte (11,84% do total de óbitos) e a segunda por doença (27,63% do total), e a cada ano atinge pelo menos 9 milhões de pessoas, segundo dados da Organização Mundial de Saúde. <sup>(9,27)</sup>

A taxa de mortalidade associada ao câncer em geral vem crescendo nos últimos anos em função do envelhecimento populacional, do processo de industrialização e das mudanças de hábitos de vida. Devido aos fatos apontados, o câncer é considerado um problema de saúde pública, e esforços devem ser mobilizados para sua prevenção e cura.

O câncer de estômago se apresenta, predominantemente, sob a forma de três tipos histológicos: o adenocarcinoma, responsável por 95% dos tumores gástricos, o linfoma, diagnosticado em cerca de 3% dos casos, e o leiomiossarcoma <sup>(10, 27,40)</sup>.

O câncer gástrico representa, aproximadamente, 10% do total de casos de câncer de todo o mundo, com maior incidência no Japão, China, Chile, Costa Rica, Leste Europeu, algumas regiões da antiga União Soviética, América do Sul e América Central <sup>(27)</sup>.

Lauren classificou os carcinomas gástricos em dois tipos de acordo com suas características morfológicas, bioquímicas e epidemiológicas: intestinal ou difuso, correspondendo, respectivamente, aos tumores bem diferenciados e pouco diferenciados. Parecem constituir duas variedades distintas, talvez com fatores etiológicos diferentes <sup>(41)</sup>.

O tipo intestinal teria origem em células gástricas mucosas que sofreram previamente metaplasia intestinal. Macroscopicamente tende a ser exofítico ou polipóide. Microscopicamente é bem diferenciado, formando glândulas. É o tipo mais comum em populações de maior risco <sup>(40,41)</sup>.

O tipo difuso é pouco diferenciado, tende a ser macroscopicamente ulcerativo ou difusamente infiltrativo (linite plástica). Microscopicamente, corresponde ao padrão de células em anel-de-sinete (células soltas, sem formar glândulas). O carcinoma difuso (CaD) ocorre mais precocemente e sua incidência é semelhante em diferentes países. Este tipo

parece originar-se diretamente de células gástricas mucosas, sem passar por metaplasia intestinal. Sua frequência, aparentemente, não se alterou nos últimos 60 anos; atualmente, corresponde à metade dos casos de cânceres gástricos nos EUA <sup>(11,40,41)</sup>.

Há, ainda, também fatores de risco definidos pela natureza anatomopatológica de certas lesões. A anemia perniciosa, as lesões pré-cancerosas como a gastrite atrófica e metaplasia intestinal e as infecções gástricas pela bactéria *Helicobacter pylori* podem influenciar no aparecimento dessa neoplasia. No entanto, uma lesão pré-cancerosa leva aproximadamente 20 anos para evoluir para a forma grave; sendo assim, uma medida eficaz para diminuir os riscos seria iniciar uma dieta balanceada, ainda na infância. Pessoas fumantes, que ingerem bebidas alcoólicas ou que já tenham sido submetidas a operações no estômago, também têm maior probabilidade de desenvolver este tipo de câncer <sup>(23,24,42)</sup>.

Conforme dados do Ministério da Saúde, oriundos da publicação Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil do Instituto Nacional do Câncer, o número de casos novos de câncer de estômago estimado para o Brasil no ano de 2010 seria de 13.820 entre homens e de 7.680 nas mulheres. Estes valores correspondem a um risco estimado de 14 casos novos a cada 100 mil homens e 8 para cada 100 mil mulheres <sup>(43)</sup>.

A gastrite crônica atrófica (GCA) e a metaplasia intestinal (MI) estão associadas a este tipo de neoplasia e são consideradas condição e lesão pré-cancerosas, respectivamente. As condições pré-neoplásicas, gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal, evoluem para displasia e esta para o câncer em cerca de 10% dos casos, após muitos anos <sup>(25,42)</sup>.

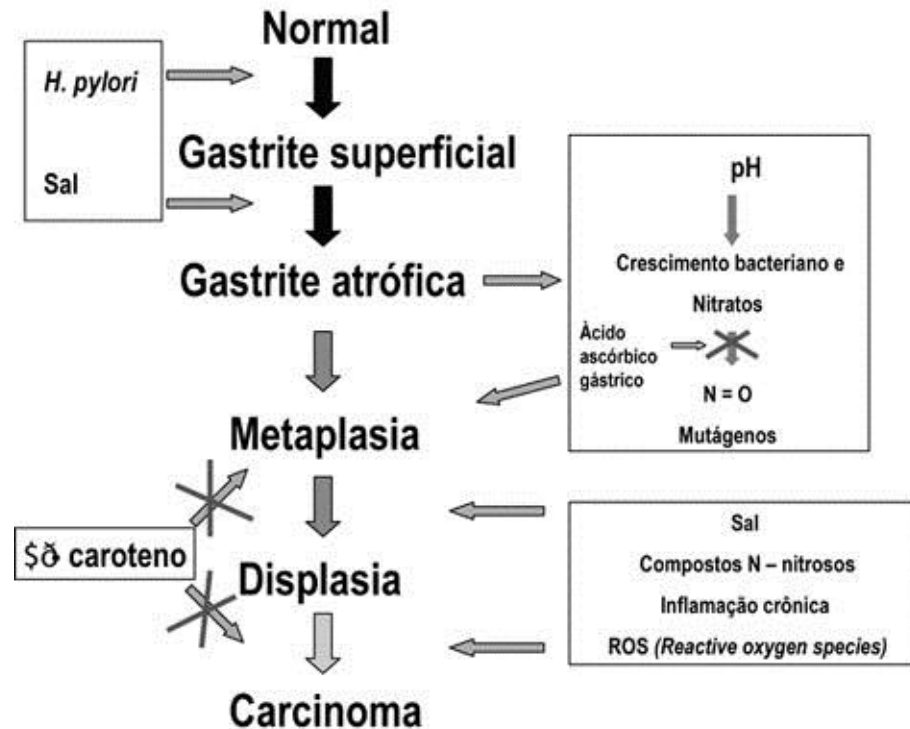


Figura 1 - Cascata de eventos patológicos no adenocarcinoma gástrico tipo intestinal, proposta por Pelayo Correa.

Extraído de: Coelho, L.G. V; Coelho M.C.F. Como Diagnosticar e Tratar Enfermidades pépticas e *Helicobacter pylori*. Revista Bras Med. 2007 <sup>(44)</sup>.

### 3.4.2 Metaplasia Intestinal

A metaplasia Intestinal gástrica é uma lesão preneoplásica que está, significativamente, associada a um risco aumentado de desenvolver carcinoma gástrico <sup>(9,45)</sup>.

Normalmente, a MI aparece na mucosa gástrica durante o processo carcinogênico e após infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*. Ela provoca, num número elevado de casos, inflamação crônica da mucosa gástrica, com atrofia das glândulas normais e aparecimento de MI, que pode ser de dois tipos: completa ou do tipo intestinal, e incompleta ou do tipo misto gastrointestinal. Em ambos os casos, o processo de diferenciação intestinal que ocorre na mucosa gástrica é dependente da expressão do gene homeobox CDX2 – um fator de transcrição crucial para a diferenciação intestinal tanto na sua localização normal, no intestino, como em outros tecidos <sup>(26,28)</sup>.

Utilizando-se de diversas técnicas histológicas e histoquímicas, a MI pode ser classificada em diferentes subtipos. Vários sistemas de classificação têm sido utilizados, mas o mais largamente empregado é aquele definido por Jass e Filipe: tipo completa e incompleta <sup>(46)</sup>.

A do tipo completa, ou tipo I, é caracterizada pela presença de células absortivas, células de Paneth e células caliciformes produtoras de sialomucinas, o que corresponde ao fenótipo tipo intestino delgado. A do tipo incompleta é caracterizada pela presença de células colunares e caliciformes que secretam sialomucinas e ou sulfomucinas e engloba os tipos II e III <sup>(46,47)</sup>.

A do tipo II secreta sialomucinas neutras ou ácidas (fenótipo êntero-colônico) e a do tipo III produz sulfomucinas. A diferenciação entre sialo e sulfomucinas é obtida com uso de colorações específicas como ferro diamina e Azul Alciano (*Alcian Blue*). Outros fatores associados com a MI do tipo III incluem, proeminente distorção glandular e ausência de células de Paneth (fenótipo tipo colônico). A classificação dos diferentes subtipos de MI parece possuir valor prognóstico. Baseado em estudos retrospectivos, a metaplasia intestinal completa ou tipo I é associada com um baixo risco de câncer gástrico; a tipo III (fenótipo colônico) é fortemente relacionada com neoplasia <sup>(11,46)</sup>.

Contudo, a associação entre o desenvolvimento de neoplasia e metaplasia intestinal não é universalmente aceita; frequentemente é difícil de ser determinado o subtipo da metaplasia em biópsias superficiais. Muitos autores defendem que a distribuição da metaplasia intestinal é mais importante que o subtipo. Grandes áreas de metaplasia envolvendo todo o estômago, ou pelo menos a pequena curvatura da cárdia ao piloro, estariam associadas ao maior risco de neoplasia do que pacientes com áreas focais ou predominantemente antrais. A extensão da metaplasia também estaria relacionada diretamente com o aparecimento da metaplasia do tipo incompleta. Apesar destas evidências, a diferenciação dos três tipos de MI não tem sido utilizada na rotina da prática clínica, porque envolve a realização de colorações adicionais o que aumentariam os custos e, principalmente, por não ter sido provada a sua relevância <sup>(47,48,49)</sup>.

### 3.4.3 Radicais Livres

Os Radicais Livres (RL) são definidos como qualquer espécie de oxigênio reativo cuja existência depende da ocorrência de um ou mais elétrons desemparelhados; são altamente reativos e instáveis, e possuem vida curta. A formação destas moléculas ocorre naturalmente no organismo de todos os seres vivos devido à exposição ao oxigênio molecular. Os efeitos dos prejuízos causados pelo oxigênio variam de acordo com o organismo estudado, a idade, o estado fisiológico e a dieta. Os radicais livres são produzidos por modificações químicas de proteínas, lipídios, carboidratos e nucleotídeos, resultando em uma variedade de consequências biológicas, incluindo lesão tecidual, mutação, carcinogênese, comprometimento do sistema imunológico, doenças e morte celular <sup>(39,49)</sup>.

A formação de radicais livres *in vivo* ocorre via ação catalítica de enzimas, durante os processos de transferência de elétrons que ocorrem no metabolismo celular e pela exposição a fatores exógenos. Contudo, na condição de pró-oxidante, a concentração desses radicais pode aumentar ou pela maior geração intracelular ou pela deficiência dos mecanismos antioxidantes. O desequilíbrio entre moléculas oxidantes e antioxidantes que resulta na indução de danos celulares pelos radicais livres tem sido chamado de estresse oxidativo <sup>(49,50,51)</sup>.

A ocorrência de um estresse oxidativo moderado, frequentemente é acompanhada do aumento das defesas antioxidantes enzimáticas; a produção de uma grande quantidade de radicais livres, no entanto, pode causar danos e morte celular <sup>(49,50)</sup>.

Os danos oxidativos induzidos nas células e tecidos têm sido relacionados com a etiologia de várias doenças, incluindo as degenerativas tais como as cardiopatias, aterosclerose e problemas pulmonares. Os danos no DNA causados pelos radicais livres também desempenham um papel importante nos processos de mutagênese e carcinogênese <sup>(34,50,52)</sup>.

#### 3.4.4 Vitaminas e Antioxidantes

As vitaminas são compostos orgânicos que variam amplamente quanto à estrutura química e atividade biológica, podendo funcionar tanto como co-fatores de enzimas em diferentes reações bioquímicas, quanto como antioxidantes/oxidantes, modulando o balanço oxidativo, e até mesmo como hormônios, regulando a expressão gênica. Sendo assim, discute-se atualmente a eficácia da ingestão de quantidades elevadas de vitaminas para atender

demandas além das suas funções nutricionais, no sentido de prevenção de doenças crônicas tais como as doenças cardiovasculares e o câncer <sup>(52,53)</sup>.

A produção contínua de radicais livres (RL) durante os processos metabólicos leva ao desenvolvimento de muitos mecanismos de defesa antioxidante para limitar os níveis intracelulares e impedir a indução de danos <sup>(39,51)</sup>.

Os antioxidantes, mesmo presentes em baixas concentrações, são capazes de atrasar ou inibir as taxas de oxidação. A classificação mais utilizada para estas substâncias as divide em dois sistemas: o enzimático, composto pelas enzimas produzidas no organismo, e o não enzimático, fazendo parte deste grupo às vitaminas e outras substâncias como os flavonóides, licopeno e bilirrubina <sup>(39,51)</sup>.

Os antioxidantes agem nas três linhas de defesa orgânica contra as Espécies de Oxigênio Reativas (EOR). A primeira linha, que é a de prevenção, se caracteriza pela proteção contra a formação das substâncias agressoras. A segunda linha é a interceptação e neste estágio os antioxidantes precisam interceptar os radicais livres, os quais, uma vez formados, iniciam suas atividades destrutivas. E a última linha é o reparo. Ela ocorre quando a prevenção e a interceptação não foram completamente efetivas e os produtos da destruição pelos radicais livres estão sendo continuamente formados em baixas quantidades e desta forma podem se acumular no organismo <sup>(51,52,54)</sup>.

Há cerca de duas décadas se tem investigado a relação entre o consumo de algumas vitaminas ditas antioxidantes e a gênese do câncer; tais pesquisas foram motivadas por achados promissores de estudos epidemiológicos observacionais. Os estudos nesta área são dificultados pelo fato de o câncer ser uma lesão que envolve várias etapas, em geral alinhadas em três estágios definidos como iniciação, promoção e progressão. Além disso, o processo de carcinogênese envolve múltiplos fatores determinantes, sendo complicada a tarefa de se isolar o papel de um único nutriente como fator causal <sup>(48,52)</sup>.

Os antioxidantes atuam em diferentes níveis na proteção dos organismos:

- O primeiro mecanismo de defesa contra os radicais livres é impedir a sua formação, principalmente pela inibição das reações em cadeia com o ferro e o cobre.
- Os antioxidantes são capazes de interceptar os radicais livres gerados pelo metabolismo celular ou por fontes exógenas, impedindo o ataque sobre os lipídeos, os aminoácidos das proteínas, a dupla ligação dos ácidos graxos poliinsaturados e as bases do DNA, evitando a formação de lesões e perda da integridade celular. Os antioxidantes obtidos da dieta, tais como as vitaminas C, E e A, os flavonóides e carotenóides são extremamente importantes na interceptação dos radicais livres.

- Outro mecanismo de proteção é o reparo das lesões causadas pelos radicais. Esse processo está relacionado com a remoção de danos da molécula de DNA e a reconstituição das membranas celulares danificadas.
- Em algumas situações, pode ocorrer uma adaptação do organismo em resposta à geração desses radicais com o aumento da síntese de enzimas antioxidantes <sup>(53,58,59)</sup>.

Os antioxidantes inibem a lipooxigenase; sendo, pois, importantes inibidores da promoção tumoral. Os constituintes vegetais – quercetina, vitamina E e flavonóides – atuam suprimindo as reações inflamatórias; os vegetais crucíferos –couve, repolho e brócolis e seus semelhantes – também possuem compostos importantes na prevenção do câncer, são os glucosinolatos, complexos de glicose com um isotiocianato aril (ITC). Houve descoberta de que vários componentes deste grupo bloqueiam os efeitos carcinogênicos de diferentes tipos estruturais de carcinogênicos; nos vegetais allium (alho, cebola, alho-poró, cebolinhas, cebolinhas verdes e chalotas), que são agentes flavorizantes muito presentes na culinária, o alho parece proteger contra o câncer de colorretal, mas isto ainda está em estudos <sup>(50,54,65)</sup>.

A atividade antioxidante desses compostos não explica todos os efeitos biológicos observados, particularmente para os carotenóides, que parecem atuar de forma intrínseca. Exemplo disso são ações nas comunicações intercelulares via junções comunicantes, através da regulação da expressão do gene da conexina 43, uma proteína estrutural dessas junções <sup>(39,51,55)</sup>.

As vitaminas mais investigadas como substâncias quimiopreventivas são as vitaminas A, incluindo os carotenóides, e as vitaminas C e E. Sabe-se que, por um lado, as vitaminas C e E e os carotenóides funcionam como antioxidantes em sistemas biológicos; por outro, o processo carcinogênico é caracterizado por um estado oxidativo crônico, especialmente na etapa de promoção. Além disso, a fase de iniciação está associada com dano irreversível no material genético da célula, muitas vezes devido ao ataque de radicais livres. Desse modo, os nutrientes antioxidantes poderiam reduzir o risco de câncer inibindo danos oxidativos no DNA; sendo, portanto, considerados como agentes potencialmente quimiopreventivos. O sistema não enzimático é composto pelas vitaminas A (retinol), E ( $\beta$ -tocoferol) e C (ácido ascórbico) e outros compostos como a metalotioneína, bilirrubina e ácido úrico, o zinco e o selênio <sup>(31,39,51)</sup>.

A vitamina A foi a primeira vitamina lipossolúvel a ser reconhecida em 1913, e o  $\beta$ -caroteno é o carotenóide encontrado na natureza com maior poder de formação de vitamina A e capaz de conferir proteção contra diversos tipos de tumores em animais. Entre as suas funções está a capacidade de inibir a oxidação de compostos pelos peróxidos. Os



carotenóides, por sua vez, constituem uma família de mais de 600 membros já identificados na natureza; cerca de 50 apresentam atividade pró-vitáminica A, ou seja, podem funcionar como precursores de vitamina A em mamíferos. Destes, o  $\beta$ -caroteno é o mais abundante na natureza e é encontrado em vegetais e frutas de cor verde-escuro e amarelo-alaranjado (12,37,56,57).

Algumas das maiores fontes de carotenóides são: cenouras e abóboras ( $\alpha$ - e  $\beta$ -caroteno); tomates e produtos derivados como extrato, polpa e molhos (licopeno); goiaba vermelha (licopeno) e espinafre (luteína). O efeito protetor dos carotenóides, em especial do  $\beta$ -caroteno, demonstrado em diferentes modelos experimentais *in vitro* e *in vivo*, tem sido atribuído mais a uma ação do próprio pigmento do que a dos retinóides produzidos a partir do seu metabolismo endógeno (57,58,59).

O mecanismo pelo qual estas substâncias protegem os sistemas biológicos contra os danos mediados pelos radicais livres parece depender da inibição da reação de formação dos mesmos. Os retinóides estão envolvidos em numerosos processos fisiológicos, incluindo a diferenciação celular e o controle desta, e a apoptose, que é a morte celular programada. Eles inibem o crescimento de células malignas no epitélio escamoso e induzem à remissão da leucemia mielocítica aguda, atuando no crescimento e no controle da diferenciação destas células. Além destas funções, os retinóides são excelentes *recolhedores* de Espécies de Oxigênio Reativas e também protegem as células dos danos oxidativos (39,50).

A vitamina E é outro antioxidante dietético de grande importância e sua forma mais importante é o  $\alpha$ -tocoferol. Essa vitamina é uma substância lipossolúvel e existente na natureza como tocoferóis e tocotrienóis, em quatro formas diferentes (a, b, g e d), sendo o  $\alpha$ -tocoferol a forma antioxidante mais ativa e amplamente distribuída nos tecidos e no plasma. A vitamina E constitui o antioxidante lipossolúvel mais efetivo encontrado na natureza e importante fator de proteção contra a peroxidação lipídica nas membranas celulares e na circulação sanguínea. Os óleos vegetais e as margarinas, além de amêndoas, amendoim e germen de trigo, constituem alimentos ricos em vitamina E. Sua função como antioxidante é proteger as membranas celulares do ataque de radicais livres, como por exemplo, a formação de radicais peróxidos a partir de ácidos graxos poliinsaturados nessas membranas (54,59).

A vitamina E é capaz de inibir o crescimento das células malignas de linfomas e de câncer de mama *in vitro*. Ela impede que as células tumorais continuem o ciclo celular, interrompendo-o na fase G1 e conduzindo à apoptose. Em estados de deficiência desta vitamina, os danos celulares causados pela produção de radicais livres pelo tumor causam peroxidação lipídica e destruição celular (59).

O ácido ascórbico é uma vitamina hidrossolúvel e antioxidante que reage diretamente com o oxigênio simples, radical hidroxila e radical superóxido, além de regenerar a vitamina E. O termo vitamina C é uma denominação genérica para todos os compostos que apresentam atividade biológica do ácido ascórbico. Dentre eles, o ácido ascórbico é o mais largamente encontrado nos alimentos e possui maior poder antioxidante. Os possíveis efeitos anticarcinogênicos da vitamina C estão relacionados com sua habilidade em desintoxicar substâncias carcinogênicas e sua atividade antioxidante. Além disso, tem-se constatado que a vitamina C pode inibir a formação de nitrosaminas *in vivo* a partir de nitratos e nitritos usados como conservantes; sendo, portanto, adicionada a muitos produtos alimentares industrializados para prevenir a formação desses compostos <sup>(39,53,60)</sup>.

As maiores fontes alimentares são as frutas; no nosso meio, especialmente, a acerola, o caju e a goiaba, e vegetais como brócolis, couve e couve-flor. Além disto, esta vitamina mantém as enzimas tióis em seus estados reduzidos e poupa a glutathione peroxidase – um importante antioxidante intracelular e cofator enzimático.

**Tabela 1.** Fontes alimentares de nutrientes antioxidantes e suas quantidades.

Fontes	Quantidade (mg/100g)	Fontes	Quantidade (µg/100g)
Vitamina E <sup>1</sup> (α-tocoferol)		<b>Carotenóides<sup>3</sup></b>	
		<b>Vegetais</b>	
Óleo de girassol	48,7	Couve	26 600
Margarinas	25,0	Espinafre	14 300
Amêndoa	20,0	Cenoura	11 760
Cérmem de trigo	11,0	Abóbora	8 400
Amendoim	8,0	Tomate	3 720
		Brócolis	3 100
		Milho	880
		Piqui	610
Vitamina C <sup>2</sup>			
<b>Frutas</b>		<b>Frutas</b>	
Acerola		Buriti	48 880
Caju	1 369	Goiaba vermelha	6 212
Goiaba	219	Pitanga	1 640
Laranja (suco)	218	Manga	1 300
<b>Vegetais</b>	54	Mamão	859
Brócolis		Pêssego	651
Couve	113		
Couve-flor	92		
Tomate	82		
	23		

Fontes:<sup>(1)</sup> Paul & Southgate (1978); Whitney & Rolfes (1999).

<sup>(2)</sup> Azoubel et al. (1998); Pinheiro et al. (2001).

<sup>(3)</sup> Godoy & Rodriguez-Amaya (1994), Mangels et al. (1993);

Figura 2 - Fontes alimentares de nutrientes antioxidantes e suas quantidades <sup>(61)</sup>.

### 3.4.5 Fatores Carcinogênicos Dietéticos

Há vários agentes químicos que induzem à proliferação celular no nível da mucosa gástrica e podem funcionar como promotores de neoplasias deste tecido. A hiperplasia da mucosa pode ser causada por substâncias que causam lesões crônicas, como, por exemplo, o cloreto de sódio em excesso, o butilato de hidroxianisole e o ácido propiônico, ou por compostos que produzem bloqueio funcional, inibidores da secreção gástrica, como os bloqueadores da bomba de próton ou os antagonistas de receptores H<sub>2</sub> da histamina <sup>(62)</sup>.

Existem também alimentos que contêm níveis significativos de agentes cancerígenos. Por exemplo, os nitritos e nitratos usados para conservar alguns tipos de alimentos, como pickles, salsichas e outros embutidos e alguns tipos de enlatados, transformam-se em nitrosaminas no estômago. As nitrosaminas, que têm ação carcinogênica potente, são responsáveis pelos altos índices de câncer de estômago observados em populações que consomem alimentos com estas características de forma abundante e freqüente<sup>(9,10,49)</sup>.

Foi demonstrado por Sander & Schweinsberg que as aminas e os nitritos ingeridos na dieta podiam reagir *in vivo* para produzir N-nitrosaminas e N-nitrosamidas. Trabalhos subsequentes mostraram que o ascorbato reduz a formação de tumores em animais quando seguido pela alimentação de nitritos e aminas, provavelmente por inibir a formação de N-compostos *in vivo*. Em revisão posterior, os mesmos autores reforçam esses pressupostos<sup>(51,63,64)</sup>.

Já os defumados e as carnes assadas em brasa são impregnados pelo alcatrão proveniente da fumaça do carvão ou queima incompleta da gordura, o mesmo encontrado na fumaça do cigarro e que tem ação carcinogênica conhecida. Os alimentos preservados em sal, como carne-de-sol, charque e peixes salgados, também estão relacionados ao desenvolvimento de câncer de estômago em regiões onde é comum o consumo desses alimentos<sup>(64,65)</sup>.

O tipo de preparo do alimento também influencia no risco de câncer. Ao fritar, grelhar ou preparar carnes na brasa a temperaturas muito elevadas, compostos que aumentam o risco de câncer de estômago e colorretal podem ser criados.

O sal é, como mencionado, importante co-fator em pacientes com *Helicobacter pylori* e atrofia gástrica. Em revisão sistemática e metanálise, concluiu-se que a erradicação do *Helicobacter pylori* pode melhorar a atrofia gástrica, mas não a metaplasia intestinal. Como na prática, não é exequível erradicar toda a população de portadores de *Helicobacter pylori*, discute-se qual ou quais subgrupos de indivíduos devam ser, preventivamente, tratados. Segundo alguns autores, o câncer gástrico poderia ser evitado se a erradicação fosse em pacientes sem gastrite atrófica<sup>(64,65)</sup>.

Portanto uma dieta rica em alimentos conservados em salmoura, defumados, enlatados ou mal-armazenados constituiria risco mais elevado, pois favoreceria o desenvolvimento de gastrite atrófica (condição predisponente ao aparecimento do tumor). Entre os alimentos apontados como os que elevam o risco, estão principalmente os defumados, carnes curadas, peixes secos e outros alimentos conservados em sal<sup>(11,65)</sup>.

A consideração desse fato nos estudos epidemiológicos é importante, pois as disparidades dos resultados encontrados sobre a associação entre câncer gástrico e consumo de elevada concentração de nitritos pela dieta pode ser explicada, pelo menos em parte, pela dificuldade de controle das concentrações endógenas de N-compostos que surgem de fontes diferentes da dieta. Esse é um desafio a ser superado nas avaliações específicas sobre a importância de dietas ricas em precursores de N-compostos na gênese desse tipo câncer <sup>(66,67)</sup>.

Em relação aos carboidratos, parece que, se eles têm algum efeito na gênese do câncer gástrico, esse seria mais importante em etapas precoces da vida. Sabe-se que há uma importante tendência de dietas ricas em carboidratos serem pobres em proteína e gorduras. Esse fato pode determinar vieses nos estudos epidemiológicos que tentam estabelecer a importância da associação entre carboidratos e o referido tipo de câncer, pois a baixa ingestão proteica parece interferir na *qualidade* do suco gástrico como barreira a agentes tóxicos <sup>(68,69,70)</sup>.

#### 4 JUSTIFICATIVA

Atualmente é bastante discutido no meio científico a associação entre os hábitos alimentares de um indivíduo e o desenvolvimento de alterações patológicas em seu organismo.

Alguns tipos de alimentos, se consumidos regularmente durante longos períodos de tempo, parecem fornecer o tipo de ambiente que uma célula cancerosa necessita para crescer, se multiplicar e se disseminar. Bem como outros que por ação dos antioxidantes auxiliam as defesas do organismo no combate aos carcinógenos antes que eles causem sérios danos às células. Supõem-se que esses tipos de alimentos também podem bloquear ou reverter os estágios iniciais do processo de carcinogênese, como a metaplasia intestinal.

Tendo em vista que nenhum estudo nesse assunto foi previamente realizado no Rio Grande do Sul, torna-se necessário avaliar se, em nosso meio, a potencial relação entre fatores alimentares com o desenvolvimento de metaplasia intestinal em estômagos de indivíduos dispépticos funcionais.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Delineamento

Estudo caso-controle, observacional, longitudinal, analítico, em que um grupo de casos (indivíduos com metaplasia intestinal) tem seu padrão alimentar comparado ao grupo de indivíduos semelhante ao grupo de casos, chamado de controle (sem metaplasia intestinal) por meio de um questionário de frequência de consumo alimentar (QFCA ), ver anexo A.

### 5.2 População e amostra

Foram avaliados pacientes dispépticos funcionais do Hospital de Clínicas e da comunidade da mesma região geográfica, participantes de projeto de pesquisa 05-422. O projeto de pesquisa (05-422) e o consentimento informado foram aprovados, no dia 21/12/2005, pela Comissão Científica e Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido também foi aprovado pela referida Comissão, tendo sido obtido de todos os pacientes.

**Cálculo do tamanho amostral:** Para o cálculo da amostra, dados nutricionais (coletados pela aplicação dos questionários) foram comparados em dois grupos de dispépticos funcionais: os dispépticos em que foi identificada a presença de metaplasia intestinal composto por 70 pacientes (18% do total da amostra); um segundo grupo foi formado por dispépticos que não apresentarem metaplasia intestinal, composto pelos demais 250 pacientes do estudo.

**Crítérios de inclusão:** foram incluídos pacientes com mais de 18 anos de idade, com os critérios clínicos de dispepsia funcional segundo o Consenso Roma III , que incluem dor ou desconforto centrado no abdômen superior por período igual ou maior de três meses, endoscopias normais ou apenas com gastrites conforme a classificação endoscópica de Sydney.

**Critérios de exclusão:** foram excluídos pacientes com as seguintes características:

- Ausência de sintomas dispépticos nos 30 dias antecedentes ao da avaliação para inclusão no estudo, ou escore de sintomas dispépticos menor do que 10, do Questionário Porto Alegre de sintomas dispépticos (PADYQ).
- Pirose ou regurgitação como sintomas principais, ou únicos.
- Sintomas exclusivos da Síndrome do Intestino Irritável.
- Passado de úlcera péptica.
- Passado de cirurgia esofágica ou gastroduodenal.
- Tratamento prévio para o *Helicobacter pylori*.
- Utilização de antibióticos ou sais de bismuto por quatro semanas e inibidores da bomba de prótons (IBP) por uma semana antecedente à da endoscopia digestiva alta inicial.
- Achados endoscópicos que possam justificar a presença de sintomas gastrintestinais, tais como esofagite, esôfago de Barrett, doença péptica ulcerosa, neoplasia gastroesofágica, ou alteração anatômica cirúrgica do trato gastrintestinal superior.
- Diagnóstico prévio de doenças sistêmicas ou uso de medicamentos que, reconhecidamente, interferem na motilidade ou sensibilidade do trato gastrintestinal alto e que possam desenvolver sintomas dispépticos, direta ou indiretamente (através do seu tratamento), tais como diabete *mellitus*, esclerose sistêmica progressiva e tireoideopatias.
- Manifestações clínicas de doenças orgânicas (sinais de alerta): anorexia, disfagia, sangramentos, perda ponderal superior a 10% do peso corporal e anormalidade no exame físico sugestivas de doenças orgânicas.
- Presença de comorbidades significativas (hepatopatias, cardiopatias, nefropatias, neuropatias ou distúrbios nutricionais (bulimia ou anorexia nervosa).
- História de alergia às drogas a serem utilizadas no estudo 05-422.
- Nível intelectual reduzido que inviabilize adequada compreensão dos objetivos do estudo.
- Não aceitação em participar do estudo e/ou em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.



### 5.2.1 Avaliação dos sintomas dispépticos

A avaliação clínica foi realizada no ambulatório do estudo através de consulta clínica, quando foi aplicado um instrumento padronizado para avaliação dos sintomas dispépticos, denominado Questionário Porto Alegre de Sintomas dispépticos (PADYQ), desenvolvido a partir dos sintomas definidos pelo Consenso Roma II como relevantes para o diagnóstico de dispepsia funcional. O PADYQ avalia 11 itens, e fornece um resultado expresso por escores que variam de 0 (ausência de sintomas) até 44 (escore máximo) <sup>(73)</sup>. Investigadores clínicos treinados e desconhecedores do estado nutricional e do estado dos pacientes em relação à infecção pelo *Helicobacter pylori* aplicaram o PADYQ.

### 5.2.2 Logística do estudo

Os pacientes tinham consultas ambulatoriais e Endoscopias digestivas altas agendadas como parte do projeto 05-422. Os pacientes incluídos nessa pesquisa realizaram os seguintes procedimentos:

C1- (consulta 1): Exame inicial e encaminhamento para endoscopia

C2- Randomização: Quem entrou no estudo foi distribuído nos extratos A ou B e recebeu os tratamentos (omeprazol e antibióticos ou omeprazol e placebos). Também foram coletados exames laboratoriais

C3- Retorno aos quatro meses para revisão clínica, recebimento dos frascos dos medicamentos.

C4- Retorno aos oito meses para avaliação clínica.

C5- Retorno aos 12 meses para avaliação clínica, e solicitação da endoscopia final, e exames laboratoriais de controle.

Os pacientes responderam ao questionário alimentar (QFCA) na consulta C4

## 5.3 Descrição dos métodos de avaliação do padrão alimentar

A avaliação do padrão alimentar foi realizada utilizando como instrumento de medida do consumo um Questionário de Frequência de Consumo Alimentar (QFCA), de natureza

qualitativa, o qual incluía uma lista de alimentos, sendo verificada a frequência da ingestão diária, 3-4 vezes na semana, 1-2 vezes na semana, menos de uma vez semana, nunca ou menos uma vez mês. Sendo que foram incluídos no QFCA os alimentos relacionados ao processo carcinogênico como fator de risco ou de proteção.

A aplicação do QFCA e outras informações de interesse para o estudo foram obtidas na quarta visita que o participante realizou no estudo de base, pelo pesquisador principal mediante a realização de entrevistas com a população em questão.

A frequência de consumo dos alimentos recebe a seguinte pontuação;

Nunca ou menos uma vez mês (1 pontos); Menos de uma vez semana (2 pontos); 1-2 vezes na semana (3 pontos); 3-4 vezes na semana (4 pontos); diariamente (5 pontos). Posteriormente foram agrupadas as variáveis em 2 grandes grupos onde diariamente, 3-4 vezes na semana; foram considerados como **alta ingestão**; e 1-2 vezes na semana, menos de uma vez semana, nunca ou menos uma vez mês foram considerados **baixa ingestão**.

#### **5.4 Análises estatísticas**

Variáveis contínuas foram expressas como médias e desvios padrão e a comparação entre grupos será analisada usando-se o teste T para amostras independentes. Variáveis qualitativas expressas como percentagens e as comparações analisadas usando o teste exato de Fisher. Todos os testes bi-caudais, e  $P < 0.05$  foram considerados, estatisticamente, significativos. Análises multivariadas foram obtidas com regressão logística.

## **6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O projeto de pesquisa foi submetido para aprovação pela Comissão de Ética do HCPA. O consentimento informado foi assinado por todos os participantes do estudo principal HEROES (Anexo C).

## 7 RESULTADOS

No presente estudo, foram avaliados 320 pacientes portadores de dispepsia funcional, destes 70 eram portadores de metaplasia intestinal o que corresponde a 21% da população pesquisada.

Seguem abaixo os alimentos que observamos relevância estatística diferenciada entre os dois grupo os casos, os pacientes dispépticos portadores de metaplasia intestinal e os controles, pacientes dispépticos sem metaplasia intestinal.

A frequência de consumo dos alimentos pesquisados foi dividida em dois grupos onde diariamente, 3-4 vezes na semana; foram considerados como **alta ingestão**; e 1-2 vezes na semana, menos de uma vez semana, nunca ou menos uma vez mês foram considerados **baixa ingestão**.

Á seguir serão apresentados os resultados referentes aos alimentos pesquisados onde se esperava uma relevância estatística, sendo que os resultados obtidos em relação aos demais alimentos estão disponíveis no Anexo (B)

Tabela 1 - Frequência de consumo de frutas em geral pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com meplasia	
Baixa Ingestão	Indivíduos	81	33	114
Alta Ingestão	Indivíduos	169	37	206
Total		250	70	320

Tabela 2 - Análise estatística da tabela 1

	Value
Coefficiente de Pearson	5,183
Correção de Yates	4,560
Likelihood Ratio	5,051
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	5,167
Razão Das Chances (OR)	1,861
IC 95%	(1,089- 3,181)
Relative Risk (RR)	1,612
Número total de casos	320

Tabela 3 - Frequência de consumo de frutas cítricas pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo Consumo	Indivíduos	168	57	225
Alto consumo	Indivíduos	82	13	95
Total		250	70	320

Tabela 4 - Análise estatística da tabela 3.

	Value
Coefficiente de Pearson	5,304
Correção de Yates	4,644
Likelihood Ratio	5,674
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	5,287
Razão Das Chances (OR)	2,140
IC 95%	(1,117- 4,094)
Relative Risk (RR)	1,851
Número total de casos	320

Tabela 5 - Frequência de consumo de vegetais verdes pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	101	42	143
Alto consumo	Indivíduos	149	28	177
Total		250	70	320

Tabela 6 - Análise estatística da tabela 5

	Value
Coefficiente de Pearson	8,499
Correção de Yates	7,725
Likelihood Ratio	8,473
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	8,473
Razão Das Chances (OR)	2,213
IC 95%	1,293- 3,788
Relative Risk (RR)	1,857
Número total de casos	320

Tabela 7 - Frequência de consumo de alimentos defumados pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	234	24	258
Alto consumo	Indivíduos	16	46	62
Total		250	70	320

Tabela 8 - Análise estatística da tabela 7

	Value
Coefficiente de Pearson	123,167
Correção de Yates	119,399
Likelihood Ratio	105,709
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	122,782
Razão Das Chances (OR)	28,031
IC 95%	13,884- 56,588
Relative Risk (RR)	3,515
Número total de casos	320

Tabela 9 - Frequência de consumo de alimentos embutidos pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	193	47	240
Alto consumo	Indivíduos	57	23	80
Total		250	70	320

Tabela 10 - Análise estatística da tabela 9

	Value
Coefficiente de Pearson	2,950
Correção de Yates	2,438
Likelihood Ratio	2,828
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	2,941
Razão Das Chances (OR)	0,604
IC 95%	0,339- 1,073
Relative Risk (RR)	0,681
Número total de casos	320

Tabela 11 - Frequência de consumo de alimentos enlatados pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	236	57	293
Alto consumo	Indivíduos	14	13	27
Total		250	70	320

Tabela 12 - Análise estatística da tabela 11.

	Value
Coefficiente de Pearson	11,911
Correção de Yates	10,291
Likelihood Ratio	10,068
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	11,873
Razão Das Chances (OR)	0,260
IC 95%	0,118- 0,575
Relative Risk (RR)	0,404
Número total de casos	320

Tabela 13 - Frequência de consumo de queijos pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	127	18	145
Alto consumo	Indivíduos	121	52	173
Total		248	70	318

Tabela 14 - Análise estatística da tabela 13

	Value
Coefficiente de Pearson	14,305
Correção de Yates	13,296
Likelihood Ratio	14,911
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	14,260
Razão Das Chances (OR)	3,032
IC 95%	1,687- 5,444
Relative Risk (RR)	2,421
Número total de casos	318

Tabela 15 - Frequência de consumo de Feijões, lentilha e ervilha pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	85	30	115
Alto consumo	Indivíduos	165	40	205
Total		250	70	320

Tabela 16 - Análise estatística da tabela 15

	Value
Coeficiente de Pearson	1,863
Correção de Yates	1,499
Likelihood Ratio	1,832
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	1,858
Odds Ratio (OR)	1,456
IC 95%	0,401- 1,176
Relative Risk (RR)	1,337
Número total de casos	320

Tabela 17 - Frequência de consumo de carne de boi pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	84	25	109
Alto Consumo	Indivíduos	165	45	210
Total		249	70	319

Tabela 18 - Análise estatística da tabela 17.

	Value
Coeficiente de Pearson	0,095
Correção de Yates	0,028
Likelihood Ratio	0,095
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	0,095
Razão Das Chances (OR)	0,916
IC 95%	0,528- 1,590
Relative Risk (RR)	0,981
Número total de casos	319



Tabela 19 - Frequência de consumo de carne assada/churrasco pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	229	69	298
Alto consumo	Indivíduos	19	1	20
Total		248	70	318

Tabela 20 - Análise estatística da tabela 19.

	Value
Coefficiente de Pearson	3,598
Correção de Yates	2,618
Likelihood Ratio	4,758
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	3,587
Razão Das Chances (OR)	0,175
IC 95%	0,029- 1,048
Relative Risk (RR)	0,809
Número total de casos	318

Tabela 21 - Frequência de consumo de arroz branco pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

Frequência de consumo		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	17	10	27
Alto consumo	Indivíduos	233	60	293
Total		250	70	320

Tabela 22 - Análise estatística da Tabela 21

	Value
Coefficiente de Pearson	3,967
Correção de Yates	3,057
Likelihood Ratio	3,536
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	3,954
Razão Das Chances (OR)	2,284
IC95%	(1,013- 5,164)
Relative Risk (RR)	1,809
Número total de casos	320

Tabela 23 - Frequência de consumo de vegetais amarelos pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal.

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixo consumo	Indivíduos	181	55	236
Alto consumo	Indivíduos	69	15	84
Total		250	70	320

Tabela 24 - Análise estatística da Tabela 23

	Value
Coefficiente de Pearson	1,076
Correção de Yates	0,781
Likelihood Ratio	1,111
Exato de Fisher's	
Mantel-Haenszel	1,073
Razão Das Chances (OR)	1,398
IC 95%	(0,746-2,617)
Relative Risk (RR)	1,305
Número total de casos	320

O consumo de sal foi objeto de avaliação qualitativa pelos pacientes tendo –lhes sido oferecido três opções de respostas para classificar seu consumo de sal, sendo elas :pouco sal , sal moderado e bastante sal; sendo que 55% dos pacientes com metaplasia intestinal classificaram seu consumo como moderado, o mesmo ocorrendo com os pacientes sem metaplasia intestinal que optaram por essa alternativa na proporção de 61%,essa diferença entre os grupos não foi significativa conforme teste exato de Fisher.

## 8 DISCUSSÃO

A Metaplasia intestinal, um dos processos patológicos mais comuns que ocorrem no estômago, tem sido estudada principalmente de forma descritiva. Apesar de dita como uma condição pré-cancerosa, uma ligação funcional entre a metaplasia intestinal e a carcinogênese permanece em estudo. Entretanto podemos salientar que a metaplasia intestinal é considerada um fator de risco para o desenvolvimento de adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal. Sabe-se que fatores genéticos, ambientais e alimentares estão envolvidos no processo. No entanto, uma lesão pré-cancerosa leva aproximadamente 20 anos para evoluir para a forma grave. Sendo assim, a medida mais eficaz para diminuir os riscos em relação aos fatores alimentares é iniciar uma dieta balanceada precocemente, talvez ainda na infância. <sup>(31,71,72)</sup>.

Conforme demonstrado pelas Tabelas 1 e 2, pode-se observar que uma elevada frequência de consumo de frutas em geral apresenta uma tendência oposta ao desenvolvimento de metaplasia intestinal na população em questão, como ratifica o OR=1,861 no IC de 95%= 1,089-3,181

Estudos provaram que alimentação rica em hortaliças e frutas está associada à baixa incidência de doenças crônico-degenerativas, como alguns tipos de câncer (pulmão, mama, próstata) e a doenças cardiovasculares <sup>(52,57)</sup>.

Por sua vez, nas Tabelas 3 e 4, a correlação oposta entre a elevada frequência de consumo de frutas cítricas e o desenvolvimento de metaplasia intestinal fica ainda mais evidente, uma vez que os valores encontrados denotam uma maior significância, como representado pelo a razão das chances encontrada foi de 2,140. Vale ressaltar que a importância das frutas cítricas nessa pesquisa deve-se ao papel preponderante da vitamina C como agente antioxidante.

Os possíveis efeitos anticarcinogênicos da vitamina C estão relacionados com sua habilidade em desintoxicar substâncias carcinogênicas e sua atividade antioxidante. Além disso, tem-se constatado que a vitamina C pode inibir a formação de nitrosaminas *in vivo* a partir de nitratos e nitritos usados como conservantes; sendo, portanto, adicionada a muitos produtos alimentares industrializados para prevenir a formação desses compostos reconhecidamente carcinogênicos <sup>(37,48,52)</sup>. As fontes alimentares pesquisadas foram as frutas cítricas e os vegetais verdes.

Sabe-se que por um lado as vitaminas C e E e os carotenóides funcionam como antioxidantes em sistemas biológicos; por outro, o processo carcinogênico é caracterizado por

um estado oxidativo crônico, especialmente na etapa de promoção. Além disso, a fase de iniciação está associada com dano irreversível no material genético da célula, muitas vezes devido ao ataque de radicais livres. Desse modo, os nutrientes antioxidantes poderiam reduzir o risco de câncer inibindo danos oxidativos no DNA; sendo, portanto, considerados como agentes potencialmente quimiopreventivos <sup>(12,14,28,57)</sup>.

Relatos de estudos epidemiológicos observacionais têm evidenciado que a ingestão de micronutrientes tais como vitaminas e certos minerais, podem prevenir alguns processos de oncogênese. Dentre os micronutrientes tem-se focalizado o uso da vitamina A, através dos carotenóides, as vitaminas C e E, e em alguns casos, o selênio e o zinco também têm sido pesquisados em estudos tipo caso-controle e coorte <sup>(12,30,68)</sup>.

A elevada frequência de consumo de vegetais verdes pela população estudada também denotou uma correlação inversa ao do desenvolvimento de metaplasia intestinal, conforme o evidenciado pelas Tabelas 5 e 6. Contudo, é amplamente conhecido que o consumo de vegetais contribui para reduzir o risco de câncer gástrico. No entanto, as taxas de incidência de câncer gástrico permanecem elevadas em algumas populações, como a japonesa e coreana, apesar de terem um alto consumo de total de vegetais. Isto pode ser devido ao fato de que japoneses e coreanos, principalmente consumirem vegetais processados já salgado ou legumes em conserva, em vez de verduras frescas <sup>(42,75)</sup>.

Em estudo de base populacional realizado por Kim e colaboradores foi analisado o consumo de vegetais frescos e o consumo de vegetais em conserva, relacionando-os ao risco câncer gástrico <sup>(64)</sup>.

Observou-se que um elevado consumo de legumes frescos foi significativamente associado com um risco diminuído de câncer gástrico, mas que uma alta ingestão de vegetais em conserva foi significativamente associada com um risco aumentado. Os resultados desse estudo de 2010 evidenciam que uma alta ingestão de vegetais em conserva pode aumentar o risco câncer gástrico e sugerem que um alto consumo de vegetais frescos, em vez de uma grande quantidade total de produtos hortícolas, incluindo vegetais em conserva, é importante para reduzir o risco de câncer gástrico <sup>(64)</sup>. Em nossa pesquisa, foi verificada a frequência de consumo dos indivíduos; contudo não houve diferenças significativas entre os grupos em relação ao consumo de conservas em geral e o desenvolvimento de metaplasia intestinal.

A associação inversa mais consistente que pode ser evidenciada dos estudos epidemiológicos, refere-se a um maior consumo de frutas e hortaliças, em especial as de cores verde-escuro e amarelo-alaranjado, ou níveis séricos elevados de  $\beta$ -caroteno, e baixas taxas de câncer <sup>(54,58,59)</sup>.

No presente estudo, encontrou-se um risco significativamente maior de desenvolvimento de metaplasia intestinal em pacientes com ingestão de alimentos defumados elevada, ou seja, consumo diário ou em torno de 3-4 vezes por semana; conforme elucidado nas Tabelas 7 e 8.

Entre os alimentos apontados como os que elevam o risco estão, principalmente, os defumados, as carnes curadas e outros alimentos conservados em sal.

Uma alimentação com um alto consumo de nitrato, alimentos defumados, enlatados, com corantes ou conservados no sal são fatores de risco para o aparecimento deste tipo de câncer. Outros fatores como a má conservação dos alimentos e a ingestão de água proveniente de poços que contêm uma alta concentração de nitrato também estão relacionados com a incidência do câncer de estômago <sup>(50,69,71)</sup>.

Mais recentemente, começou a ser reconhecido o potencial carcinogênico das nitrosaminas e nitrosamidas, genericamente chamadas de N-compostos, substâncias formadas com a interação entre um grupo de nitrogênio secundário (que pode ser uma amina ou amida, uma alquil-uréia ou um anel peptídico) e um nitrito. A evidência de que as populações de maior risco para o câncer gástrico apresentavam dietas ricas em substratos para o processo de produção endógena de N-compostos desencadeou o interesse na avaliação dessas substâncias na gênese do câncer gástrico <sup>(33,34)</sup>.

Os compostos N-nitrosos, potencial cancerígeno para humanos, tem como principal fonte, para a maioria das pessoas, a formação endógena, um processo que pode ser inibido por polifenóis. Estudo de caso-controle foi realizado na Cidade do México 2004-2005, incluindo 257 casos com câncer gástrico (casos confirmados histologicamente) e 478 controles, para estimar o risco de câncer gástrico em relação ao consumo individual e combinado de polifenóis e precursores de N-compostos <sup>(41)</sup>. A ingestão de polifenóis, nitrato e nitrito foram estimados por meio de um questionário de frequência alimentar. Alta ingestão de ácidos cinâmico secoisolariciresinol e coumestrol foram associados com uma redução de cerca de 50% no risco de câncer gástrico. Uma alta ingestão de nitrito total, bem como nitrato e nitrito de origem animal dobrou o risco de câncer gástrico. O *odds ratio* em torno de duas vezes foram observadas entre os indivíduos com baixo consumo de ambos os ácidos cinâmico, secoisolariciresinol ou coumestrol e alto consumo de nitrato de origem animal ou nitrito, em comparação com alta ingestão de polifenóis e de nitrato de origem animal de baixo consumo ou nitrito, respectivamente <sup>(33)</sup>.

Através da análise das Tabelas 9 e 10, referentes à frequência de consumo de alimentos embutidos, não foi observada significância estatística entre os grupos com e sem metaplasia.

Já no que diz respeito às Tabelas 11 e 12, podemos observar a associação negativa demonstrada pela ingestão elevada de alimentos enlatados e o desenvolvimento de metaplasia intestinal, que se evidencia pelos valores de  $OR=0,260$  encontrados e apresentados nas referidas Tabelas.

Em relação às Tabelas 13 e 14, nota-se uma tendência em relação ao elevado consumo de queijos e o desenvolvimento de metaplasia intestinal, onde se pode observar um  $OR=3,032$  e IC com 95% = 1,687- 5,444.

No Japão realizou-se um estudo de coorte procurando examinar a associação entre hábitos alimentares e o risco de mortalidade por câncer de estômago. A análise fatorial de questionário de frequência alimentar realizado mostrou que os "produtos lácteos" foram significativamente associados com um risco reduzido de câncer de estômago no sexo masculino, com ORs multivariada de 0,82. Além disso, observaram que o alimento de origem animal tende a estar associada com um risco aumentado em mulheres, mas não significativa, <sup>(75)</sup>. No nosso estudo houve uma tendência oposta em relação aos produtos lácteos, especialmente o queijo.

A frequência de consumo de feijões, lentilha e ervilha pelos pacientes do estudo não apresentou diferenças significativas entre os portadores ou não de metaplasia intestinal conforme demonstrado pelas tabelas 15 e 16.

Em um estudo de caso-controle no Uruguai, realizado em relação a 11 sítios de câncer entre 1996 e 2004, incluindo 3.539 casos de câncer e 2.032 controles hospitalares Aune D *et al*, constataram que maior consumo de leguminosas foi associado com uma diminuição do risco de diversos cânceres, incluindo os do trato aerodigestivo superior, estômago, cólon e rins, mas não de pulmão, mama, próstata ou bexiga. Outras investigações destas associações em estudos de coorte prospectivos são necessários <sup>(68)</sup>.

Um efeito protetor contra a carcinogênese gástrica foi demonstrado pela primeira vez através da ingestão do ácido cinâmico, secoisolariciresinol e coumestrol, e foi sugerido que estes polifenóis reduzem o risco de câncer gástrico pela inibição da nitrosação endógena. As principais fontes destes polifenóis foram peras, mangas e feijão para os ácidos cinâmico; feijão, cenoura e abóbora para secoisolariciresinol e leguminosas para coumestrol <sup>(33)</sup>.

As Tabelas 17 e 18 representam a frequência de consumo de carne de boi pelos pacientes com dispepsia funcional portadores ou não de metaplasia intestinal sendo que não se obteve diferenças significativas entre os grupos.

Uma recente Investigação Prospectiva Europeia sobre Câncer e Nutrição (EPIC), analisou fatores dietéticos associados com os locais de câncer mais frequente, em dez países europeus, incluindo 519.978 participantes (366.521 mulheres e 153.457 homens), a maioria com idade entre 35-70 anos. Foram observadas as seguintes associações significativas: o risco de câncer gástrico foi inversamente associado com o alto teor plasmático de vitamina C, alguns carotenóides, retinol e  $\alpha$ -tocoferol, alto consumo de fibras de cereais e uma elevada adesão à dieta mediterrânea; a carne vermelha e processada foi associada com aumento do risco <sup>(71)</sup>.

Nas Tabelas 21 e 22, podemos analisar que a frequência de consumo de arroz branco pela população dispéptica. Não se observa tendência significativa em relação ao desenvolvimento de metaplasia intestinal e a ingesta elevada desse alimento.

Em relação aos carboidratos, parece que, se eles têm algum efeito na gênese do câncer gástrico, esse é mais importante em etapas precoces da vida. Sabe-se que há uma importante tendência de dietas ricas em carboidratos serem pobres em proteína e gorduras. Esse fato pode determinar vieses nos estudos epidemiológicos que tentam estabelecer a importância da associação entre carboidratos e câncer gástrico, pois a baixa ingesta protéica parece interferir na *qualidade* do suco gástrico como barreira a agentes tóxicos <sup>(27,30,71)</sup>.

A frequência de consumo de vegetais amarelos é expressa nas tabelas 23 e 24, onde podemos observar que não houve diferença significativa entre os grupos com metaplasia e o sem metaplasia.

Em estudo de coorte prospectivo publicado em 2007 por Larsson e colaboradores, constituído de 82.002 adultos suecos com idades entre 45 e 83 anos que completaram um questionário de frequência alimentar, com o objetivo de examinar a associação entre a ingestão de vitamina A, retinol e carotenóides e o risco de câncer gástrico. Num período médio de 7,2 anos de seguimento, 139 casos incidentes de câncer gástrico foram diagnosticados: alta ingestão de vitamina A e retinol apenas alimentos (ingestão) e de alimentos e suplementos combinados (consumo total) e de dieta  $\alpha$ -caroteno e beta-caroteno foram associados com um risco menor de câncer gástrico. Os riscos relativos multivariados para o quartil mais alto versus o mais baixo de consumo foram 0,53 (95% CI: 0,32, 0,89; P para tendência = 0,02) para o total de vitamina A, 0,56 (95% CI: 0,33, 0,95, P para tendência = 0,05) de retinol total, 0,50 (95% CI: 0,30, 0,83, P para tendência = 0,03) para  $\alpha$ -caroteno, e

0,55 (95% CI: 0,32, 0,94; P para tendência = 0,07) para a  $\beta$ -caroteno. Não foram encontradas associações significativas para a  $\beta$ -criptoxantina, luteína e zeaxantina, ou da ingestão de licopeno. Tal estudo concluiu que a alta ingestão de retinol vitamina A e carotenóides pró-vitamina A pode reduzir o risco de câncer gástrico. Em nossa pesquisa, analisamos fontes significativas desta vitamina e seus precursores como frutas e vegetais amarelos e vegetais verdes. Sendo que o consumo de vegetais verdes, fontes significativas de tal vitamina, apresentou relevância significativa conforme demonstrado nas Tabelas 5 e 6 <sup>(12,13,56,58)</sup>.

No presente trabalho, a relação entre o consumo de sal e metaplasia intestinal não foi constatada, uma vez que, em ambos os grupos, a maioria dos pacientes classificou seu consumo de sal diário como moderado; com isso, não obtivemos diferenças significativas entre eles.

Trabalho realizado por Dias-Neto e cols. 2010 <sup>(55)</sup>, buscou a associação entre a ingestão de sal e lesões pré-cancerosas e como elas podem contribuir para esclarecer a relação causal com o câncer gástrico. Revisaram sistematicamente 17 artigos abordando a associação entre exposição dietética de sal e metaplasia intestinal gástrica e realizaram uma meta-análise. A exposição ao sal foi estimada com a avaliação do consumo de alimentos salgados, a preferência por alimentos salgados, o uso de sal e a excreção urinária de sódio. O *odds ratio* (OR) de 1,68 com intervalo de confiança de 95% (CI) = 0,98-2,90; I (2) = 55,4%) para a associação entre a carne salgada salgado/e metaplasia intestinal (4 estudos) e o OR foi de 1,53 (95% CI = 0,72-3,24; I (2) = 76,8%), de preferência sal. Houve uma associação positiva, não estatisticamente significativa, entre metaplasia intestinal e excreção urinária de sódio.

A preferência por refeições muito salgadas pode aumentar os riscos de desenvolver câncer de estômago. Avaliando mais de 2,2 milhões de coreanos com idades entre 30 e 80 anos, os pesquisadores descobriram que uma dieta rica em sal pode aumentar em 10% as chances de desenvolver a doença. No estudo, os 9.620 homens e as 2.773 mulheres que tiveram a doença tinham frequentemente, preferência por uma alimentação mais salgada <sup>(58)</sup>.



## 9 CONCLUSÕES

Conforme análise dos dados coletados na referida pesquisa, observou-se que alimentos como os enlatados e defumados apresentam um maior consumo em pacientes portadores de metaplasia intestinal, corroborando indiretamente a hipótese de que possam atuar como potenciais carcinógenos.

Os pacientes sem metaplasia intestinal apresentam um consumo significativamente maior de frutas em geral e vegetais.

Já alimentos como pães, arroz e carnes em geral não apresentaram diferenças, significativas entre os grupos.

Laticínios como queijo apresentaram uma tendência maior no consumo nos pacientes portadores de metaplasia, em contrapartida pacientes sem metaplasia tiveram uma tendência maior no consumo de leguminosas.

Em relação ao consumo de sal não se obteve resultados que corroborem com o processo de oncogênese gástrica quando analisado o consumo isolado deste tempero.

Os resultados do presente estudo levam à conclusão de que o padrão da dieta, diminuindo a ingestão de alimentos como defumados e enlatados, bem como pelo aumento da ingestão de frutas, pode representar uma estratégia prática para prevenir o câncer gástrico, através da diminuição de casos de metaplasia intestinal.

Outras investigações destas associações em estudos de coorte prospectivos são necessárias.

## 10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Corazziari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18:613-31.
- 2 Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl II):II37-42.
- 3 Grainger SL, Klass HJ, Rake MO, et al. Prevalence of dyspepsia: the epidemiology of overlapping symptoms. *Postgrad Med J* 1994; 70:154-61.
- 4 Moayyedi P. Dyspepsia: The Clinical Consequences. *Gut* 2001; 49: 314.
- 5 Holtmann G, Goebell H, Holtmann M, et al. Dyspepsia in healthy blood donors. Pattern of symptoms and association with *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1994; 39:1090-1098.
- 6 Komoto, K, Haruma K, Kamada T, et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric neoplasia: correlations with histological gastritis and tumor histology. *Am. J. Gastroenterol* 1998; 93: 1271-6.
- 7 Koshida, Y. Koizumi W, Sasabe M, et al. Association of *Helicobacter pylori*-dependent gastritis with gastric carcinomas in young Japanese patients: histopathological comparison of diffuse and intestinal type cancer cases. *Histopathology* 2000; 37: 124-30.
- 8 Sharma P, Wani S, Bansal A. The quest for intestinal metaplasia--is it worth the effort? *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1162-5
- 9 Saikawa Y, Fukuda K, Takahashi T, et al. Gastric carcinogenesis and the cancer stem cell hypothesis. *Gastric Cancer* 2010; 13:11-24.
- 10 Shah MA, Ajani JA . Gastric cancer an enigmatic and heterogeneous disease. *JAMA* 2010; 303:1753-4.
- 11 Pitot, H. C.The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 1993;72 (suppl. 3):962-970.
- 12 Larsson S C, Bergkvist L, Näslund I, et al . Vitamin A, retinol, and carotenoids and the risk of gastric cancer: a prospective cohort study *American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 85: 497-503.
- 13 Epplein M, Shu XO, Xiang YB, Chow WH, et al. Fruit and vegetable consumption and risk of distal gastric cancer in the Shanghai Women's and Men's Health studies. *Am J Epidemiol* 2010; 172:397-406.
- 14 Konturek PC; Kania J; Gessner U; et al. Effect of vitamin C-releasing acetylsalicylic acid on gastric mucosal damage before and after *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Eur J Pharmacol* 2004; 506:169-77.
- 15 Tirzitis G, Bartosz G. Determination of antiradical and antioxidant activity: basic principles and new insights. *Acta Biochim Pol* 2010; 57:139-42.

- 16 Ford A C, Forman D ,Bailey A G , Axon A T, Moayyedi P. Initial poor quality of life predicts the new onset of dyspepsia: results from a longitudinal ten-year follow-up study. *Gut* 2007; 56: 321–7.
- 17 McColl K, Murray L, El-Omar E et al. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339:1869-1874.
- 18 Kay L, Jorgensen T. Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history, and risk factors. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29:2-6.
- 19 El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 15:387-393.
- 20 Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L ,et al. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114:582-95.
- 21 Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* 2006; 130:1377-90.
- 22 Holtmann G, Gschossmann J, Holtmann M, et al. H. pylori and functional dyspepsia: increased serum antibodies as an independent risk factor? *Dig Dis Sci* 2001; 46:1550-1557.
- 23 Warren JR. Gastric pathology associated with *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Clin North Am* 2000; 29:705-751.
- 24 D'Aquino, A. *et al.* Prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes com câncer gástrico. *J Bras Patol* 2003; 39:130-138.
- 25 Matysiak-Budnik T; Mégraud. *Helicobacter pylori* infection and gastric câncer. *Eur J Cancer* 2006; 42:708-16.
- 26 Silberg DG, Sullivan J, Kang E, et al. Cdx2 ectopic expression induces gastric intestinal metaplasia in transgenic mice. *Gastroenterology* 2002; 122:689-96.
- 27 Kelley JR, Duggan JM. Gastric cancer epidemiology and risk factors. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:1–9
- 28 Wang G; Alamuri P; Maier RJ. The diverse antioxidant systems of *Helicobacter pylori*. *Mol Microbiol* 2006; 61:847-60.
- 29 Peek Jr, R.M.; Blaser, M.J. *Helicobacter pylori* and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 28-37.
- 30 Yalçın S. Nutrition and gastric cancer in Turkey. *Nutr Cancer* 2009; 61:900-2.
- 31 Lissowska J, Gail MH, Pee D, et al. Diet and stomach cancer risk in Warsaw, Poland. *Nutr Cancer* 2004; 48:149-59.

- 32 Zhang ZW; Farthing MJ. The roles of vitamin C in *Helicobacter pylori* associated gastric carcinogenesis. *Chin J Dig Dis* 2006; 6:53-8.
- 33 Hernández-Ramírez RU, Galván-Portillo MV, Ward MH, Agudo A, et al. Dietary intake of polyphenols, nitrate and nitrite and gastric cancer risk in Mexico City. *Int J Cancer* 2009; 125:1424-30.
- 34 Poulsen, H.E., Prieme, H., Loft, S. Role of oxidative DNA damage in cancer initiation and promotion. *European Journal of Cancer Prevention* 1998; 9-16.
- 35 Nouraie M, Pietinen P, Kamangar F, et al. Fruits, vegetables, and antioxidants and risk of gastric cancer among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:2087–92.
- 36 Lazarevic K, Nagorni A, Rancic N, et al . Dietary factors and gastric cancer risk: hospital-based case control study. *J BUON* 2010; 15:89-93.
- 37 Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345:784-789.
- 38 Tirzitis G, Bartosz G, Determination of antiradical and antioxidant activity: basic principles and new insights. *Acta Biochim Pol* 2010; 57:139-42.
- 39 Meine ,Gilmara Coelho. Relação entre Infecção pelo *Helicobacter pylori* Linhagem *cagA*-positiva e Risco de Câncer Gástrico, Porto Alegre, UFRGS, 2006.
- 40 Rembiasz K; Budzynski A; Karcz D; et al. Multifocal atrophic gastritis: pathogenesis and therapeutic implications. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17:857-63.
- 41 Lauren, P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal- type carcinoma. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinava* 1965; 64:31-49.
- 42 Kim HJ; Kim MK; Chang WK; et al .Effect of nutrient intake and *Helicobacter pylori* infection on gastric cancer in Korea: a case-control study. *Nutr Cancer* 2005; 52:138-46.
- 43 Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro: 2009.
- 44 Coelho, L.G. V; Coelho M.C.F. Como Diagnosticar e Tratar Enfermidades pépticas e *Helicobacter pylori*. *Revista Bras Med* 2007; 62:80-87.
- 45 Contran, RS; Kumar, V; Robbins, SL. Robbins Patologia Estrutural e Funcional. 8ª ed Rio de Janeiro: Elsevier Medicina, 2010.
- 46 Jass JR, Filipe MI. Sulphomucins and precancerous lesions of the human stomach. *Histopathology* 1980; 4:271–9
- 47 Filipe MI, Munoz N, Matko I, et al. Intestinal metaplasia types and the risk of gastric cancer: a cohort study in Slovenia. *Int. J. Cancer* 1994; 57:324–9.

- 48 Genta RM, Rugge M. Review article: pre-neoplastic states of the gastric mucosa-a practical approach for the perplexed clinician. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15(Suppl. 1): 43-50.
- 49 Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, et al. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1431-8.
- 50 Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, et al. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chem Biol Interact* 2006; 160:1-40.
- 51 Sies, H. Strategies of antioxidant defence. Review. *European Journal of Biochemistry* 1993; 215: 213- 219.
- 52 Cerutti PA . Oxy-radicals and cancer. *Lancet* 1994; 344:862-3.
- 53 Sies H. (Ed.) *Antioxidants in Disease, Mechanisms and Therapy*, Academic Press 1996: 38:119-149.
- 54 Hathcock, JN. Vitamins and minerals: efficacy and safety. *American Journal of Clinical Nutrition* 1997; 66:427-37.
- 55 Dias-Neto M, Pintalhão M, Ferreira M, et al. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer* 2010; 62:133-47.
- 56 Mirvish, S. S. Experimental evidence for inhibition of N-Nitroso compound formation as a factor in the negative correlation between vitamin C consumption and the incidence of certain cancers. *Cancer Research* 1994; 54:1948s-1951s.
- 57 Duriancik DM, Lackey DE, Hoag KA..Vitamin A as a regulator of antigen presenting cells. *J Nutr* 2010; 140:1395-9.
- 58 Pool-Zobel BL, Bub A, Muller H, Wollowski I, Rechkemmer G. Consumption of vegetables reduces genetic damage in humans: first results of a human intervention trial with carotenoid-rich foods. *Carcinogenesis* 1997; 18:9: 1847-1850.
- 59 Jenab M, Riboli E, Ferrari P, et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Br J Cancer* 2006; 95:406 -15.
- 60 Møller P , Loft S. Oxidative DNA damage in human white blood cells in dietary antioxidant intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:303-10.
- 61 Serafim M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potencial of fruit and vegetable and risk of cancer. *Gastroenterology* 2002; 123:985-991.
- 62 Feiz HR, Mobarhan S. Does vitamina C intake slow the progression of gastric cancer in *Helicobacter pylori* infected populations? *Nutr Rev* 2002; 60:34-7.
- 63 Silva, CRM, Naves, MMV. Suplementação de vitaminas na prevenção de câncer. *Rev. Nutr* 2001; 14:135-143.

- 64 Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1881-8.
- 65 Sander, J. & Schweinsberg, F. Wechselbeziehungen zwischen nitrat, nitrit und kanzerogenen N-nitrosoverbindungen. *Zentralblatt Fur Bakteriologie Mikrobiologie und Hygiene* 1972;156: 299-340.
- 66 Kim J, Park S, Nam BH. Gastric cancer and salt preference: a population-based cohort study in Korea. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1289-93.
- 67 Bastos J, Lunet N, Peleteiro B, Lopes C, Barros H. Dietary patterns and gastric cancer in a Portuguese urban population. *Int J Cancer*. 2010; 127:433-41.
- 68 Aune D, De Stefani E, Ronco A, et al. Legume intake and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1605-15.
- 69 Nomura AM, Hankin JH, Kolonel LN, Wilkens LR, Goodman MT, Stemmermann GN. Case-control study of diet and other risk factors for gastric cancer in Hawaii (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14:547-58.
- 70 Palli D, Russo A, Decarli A. Dietary patterns, nutrient intake and gastric cancer in a high-risk area of Italy. *Cancer Causes Control* 2001; 12:163-72
- 71 Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer* 2010; 46:2555-62.
- 72 Tsugane S, Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10:75-83.
- 73 Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF, Wortmann AC, Ott EA et al. Development and validation of a cross-cultural questionnaire to evaluate non-ulcer dyspepsia: the Porto Alegre Dyspeptic Symptoms Questionnaire (PADYQ). *Dig Dis Sci* 2004; 49:1822-9.
- 74 C Grötzinger, J Kneifel, D Patschan, et al. I-cadherin: a marker of gastric metaplasia and neoplasia. *Gut* 2001; 49:73-81.
- 75 Pham TM, Fujino Y, Kikuchi S, et al. Dietary patterns and risk of stomach cancer mortality: the Japan collaborative cohort study. *Ann Epidemiol* 2010; 20:356-63.

**ANEXOS**

**ANEXO A**



Numero de randomização: \_\_\_\_\_

Instruções: As perguntas da tabela abaixo referem – se aos seus hábitos alimentares ao longo da vida, procure marcar com um X em cada alimento citado quantas vezes costuma consumir, aproximadamente.

ALIMENTO	Nunca ou menos 1x mês	Menos de 1x semana	1-2x na semana	3-4x na semana	diariamente
Arroz branco					
Arroz integral					
Feijões (lentilha, ervilha, feijão preto)					
Pão branco					
Pão integral (centeio, grãos)					
Carne boi					
Frango					
Porco					
Peixes					
Óleo					
Ovo					
Leite					
Frutas em geral					
Frutas cítricas					
Vegetais Amarelos					
Vegetais verdes					
Outros vegetais (Beterraba, nabo...)					
Defumados					
Embutidos (frios, salsicha, salame)					
Enlatados					
Conservas (picles)					
Pimenta					
Frituras em geral					

Queijos					
Churrasco					

2) Seu hábito alimentar sofreu alteração significativa? ( ) sim ( ) não

3) Se sim, há quanto tempo ?

( ) menos de 1 ano ( ) 1-5 anos ( ) 5-10 anos ( ) mais de 10 anos

4) O que mudou? \_\_\_\_\_

5) Costuma consumir alimentos (frutas e vegetais) crus? ( ) sim ( ) não

6) Utiliza produtos orgânicos (sem agrotóxicos)? ( ) sim ( ) não

7) Se sim, há quanto tempo? \_\_\_\_\_

8) Qual a temperatura que costuma ingerir os alimentos? ( ) muito quente ( ) quente ( ) morno ( ) frio

9) Como você o classifica a quantidade de sal que costuma usar nos alimentos?

( ) pouco sal ( ) sal moderado ( ) bastante sal

10) Você costuma usar bebidas tipo cola (ex: pepsi, coca, dolly)? ( ) sim ( ) não

Se sim, qual a quantidade? ( ) até 3 copos /dia ( ) mais de 3 copos /dia

Quanto tempo? ( ) menos de 5 anos ( ) entre 5-10 anos ( ) mais de 10 anos

**ANEXO B**

		Grupo		Total
		Sem mataplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	230	63	293
	% within Grupo	92,0%	90,0%	91,6%
	Adjusted Residual	,5	-,5	
Alta Ingestão	Count	20	7	27
	% within Grupo	8,0%	10,0%	8,4%
	Adjusted Residual	-,5	,5	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de arroz integral

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,283	1	0,595	0,627	0,373	0,159
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,083	1	0,773			
Likelihood Ratio	0,273	1	0,601	0,627	0,373	
Fisher's Exact Test				0,627	0,373	
Linear-by-Linear Association	0,282	1	0,595	0,627	0,373	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	79	23	102
	% within Grupo	31,6%	32,9%	31,9%
	Adjusted Residual	-,2	,2	
Alta Ingestão	Count	171	47	218
	% within Grupo	68,4%	67,1%	68,1%
	Adjusted Residual	,2	-,2	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de pão Branco

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,040	1	0,842	0,885	0,474	0,112
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,003	1	0,957			
Likelihood Ratio	0,040	1	0,842	0,885	0,474	
Fisher's Exact Test				0,885	0,474	
Linear-by-Linear Association	0,040	1	0,842	0,885	0,474	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	189	53	242
	% within Grupo	75,6%	75,7%	75,6%
	Adjusted Residual	,0	,0	
Alta Ingestão	Count	61	17	78
	% within Grupo	24,4%	24,3%	24,4%
	Adjusted Residual	,0	,0	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de pão integral

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,000	1	0,984	1,000	0,561	0,125
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,000	1	1,000			
Likelihood Ratio	0,000	1	0,984	1,000	0,561	
Fisher's Exact Test				1,000	0,561	
Linear-by-Linear Association	0,000	1	0,984	1,000	0,561	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	164	51	215
	% within Grupo	65,6%	72,9%	67,2%
	Adjusted Residual	-1,1	1,1	
Alta Ingestão	Count	86	19	105
	% within Grupo	34,4%	27,1%	32,8%
	Adjusted Residual	1,1	-1,1	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de frango

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,306	1	0,253	0,314	0,159	0,061
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,998	1	0,318			
Likelihood Ratio	1,338	1	0,247	0,256	0,159	
Fisher's Exact Test				0,314	0,159	
Linear-by-Linear Association	1,302	1	0,254	0,314	0,159	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	236	64	300
	% within Grupo	94,4%	91,4%	93,8%
	Adjusted Residual	,9	-,9	
Alta Ingestão	Count	14	6	20
	% within Grupo	5,6%	8,6%	6,3%
	Adjusted Residual	-,9	,9	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de porco

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,824	1	0,364	0,402	0,256	0,136
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,395	1	0,530			
Likelihood Ratio	0,767	1	0,381	0,402	0,256	
Fisher's Exact Test				0,402	0,256	
Linear-by-Linear Association	0,822	1	0,365	0,402	0,256	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	236	66	302
	% within Grupo	94,4%	94,3%	94,4%
	Adjusted Residual	,0	,0	
Alta Ingestão	Count	14	4	18
	% within Grupo	5,6%	5,7%	5,6%
	Adjusted Residual	,0	,0	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de peixe

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,001	1	0,971	1,000	0,582	0,228
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,000	1	1,000			
Likelihood Ratio	0,001	1	0,971	1,000	0,582	
Fisher's Exact Test				1,000	0,582	
Linear-by-Linear Association	0,001	1	0,971	1,000	0,582	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	39	8	47
	% within Grupo	15,6%	11,4%	14,7%
	Adjusted Residual	,9	-,9	
Alta Ingestão	Count	211	62	273
	% within Grupo	84,4%	88,6%	85,3%
	Adjusted Residual	-,9	,9	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de óleo

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,759	1	0,384	0,449	0,253	0,110
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,463	1	0,496			
Likelihood Ratio	0,798	1	0,372	0,449	0,253	
Fisher's Exact Test				0,449	0,253	
Linear-by-Linear Association	0,757	1	0,384	0,449	0,253	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	215	63	278
	% within Grupo	86,3%	90,0%	87,1%
	Adjusted Residual	-,8	,8	
Alta Ingestão	Count	34	7	41
	% within Grupo	13,7%	10,0%	12,9%
	Adjusted Residual	,8	-,8	
Total	Count	249	70	319
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de ovos

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,652	1	0,420	0,545	0,279	0,123
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,366	1	0,545			
Likelihood Ratio	0,685	1	0,408	0,435	0,279	
Fisher's Exact Test				0,545	0,279	
Linear-by-Linear Association	0,650	1	0,420	0,545	0,279	
N of Valid Cases	319					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	86	21	107
	% within Grupo	34,4%	30,0%	33,4%
	Adjusted Residual	,7	-,7	
Alta Ingestão	Count	164	49	213
	% within Grupo	65,6%	70,0%	66,6%
	Adjusted Residual	-,7	,7	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de leite

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,476	1	0,490	0,567	0,295	0,091
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,299	1	0,585			
Likelihood Ratio	0,482	1	0,487	0,567	0,295	
Fisher's Exact Test				0,567	0,295	
Linear-by-Linear Association	0,474	1	0,491	0,567	0,295	
N of Valid Cases	320					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	181	59	240
	% within Grupo	72,4%	84,3%	75,0%
	Adjusted Residual	-2,0	2,0	
Alta Ingestão	Count	69	11	80
	% within Grupo	27,6%	15,7%	25,0%
	Adjusted Residual	2,0	-2,0	
Total	Count	250	70	320
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de outros vegetais

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	4,120	1	0,042	0,060	0,027	0,015
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,511	1	0,061			
Likelihood Ratio	4,440	1	0,035	0,043	0,027	
Fisher's Exact Test				0,043	0,027	
Linear-by-Linear Association	4,108	1	0,043	0,060	0,027	
N of Valid Cases	320					



		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	234	64	298
	% within Grupo	94,4%	91,4%	93,7%
	Adjusted Residual	,9	-,9	
Alta Ingestão	Count	14	6	20
	% within Grupo	5,6%	8,6%	6,3%
	Adjusted Residual	-,9	,9	
Total	Count	248	70	318
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de conservas

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	0,793	1	0,373	0,404	0,261	0,138
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,374	1	0,541			
Likelihood Ratio	0,740	1	0,390	0,404	0,261	
Fisher's Exact Test				0,404	0,261	
Linear-by-Linear Association	0,791	1	0,374	0,404	0,261	
N of Valid Cases	318					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	226	60	286
	% within Grupo	91,1%	85,7%	89,9%
	Adjusted Residual	1,3	-1,3	
Alta Ingestão	Count	22	10	32
	% within Grupo	8,9%	14,3%	10,1%
	Adjusted Residual	-1,3	1,3	
Total	Count	248	70	318
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de pimenta

	Value	DF	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,769	1	0,184	0,259	0,136	0,071
Continuity Correction <sup>b</sup>	1,221	1	0,269			
Likelihood Ratio	1,641	1	0,200	0,259	0,136	
Fisher's Exact Test				0,183	0,136	
Linear-by-Linear Association	1,763	1	0,184	0,259	0,136	
N of Valid Cases	318					

		Grupo		Total
		Sem metaplasia	Com metaplasia	
Baixa Ingestão	Count	203	53	256
	% within Grupo	81,9%	75,7%	80,5%
	Adjusted Residual	1,1	-1,1	
Alta Ingestão	Count	45	17	62
	% within Grupo	18,1%	24,3%	19,5%
	Adjusted Residual	-1,1	1,1	
Total	Count	248	70	318
	% within Grupo	100,0%	100,0%	100,0%

## Consumo de frituras em geral

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	1,311	1	0,252	0,305	0,165	0,069
Continuity Correction <sup>b</sup>	0,949	1	0,330			
Likelihood Ratio	1,261	1	0,262	0,305	0,165	
Fisher's Exact Test				0,305	0,165	
Linear-by-Linear Association	1,307	1	0,253	0,305	0,165	
N of Valid Cases	318					

**ANEXO C**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PESSOAS SEM  
PROBLEMAS DE SAÚDE PARA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA DO  
PROTOCOLO HEROES**

Estamos convidando você para participar na nossa pesquisa. Sabemos que você é doador de sangue no nosso hospital e não apresenta qualquer sintoma do seu corpo. Ou seja, tudo indica que você seja uma pessoa que podemos dizer “sadia”.

Os pesquisadores desta pesquisa estudam pacientes portadores de uma bactéria (*Helicobacter pylori*), que apresentam sintomas relacionados ao estômago (dor, estufamento, digestão difícil, entre outros) e a relevância de diversos aspectos relacionados à sua presença no estômago. Vale ressaltar que esta bactéria é encontrada em aproximadamente 70% da população brasileira. Esta pesquisa está estudando mais de 400 pacientes com distúrbios de funcionamento do estômago. Estas duas pesquisas – a que você está sendo convidado a participar e a que já está ocorrendo com os pacientes com problemas de estômago – foram aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Para melhor entendermos as alterações apresentadas pelos pacientes que estão sendo estudados na outra pesquisa (no exame clínico, nos exames de sangue, nas endoscopias, nos exames anátomo-patológicos – exames dos tecidos com microscópios – na nutrição e nos exames genéticos – os genes são estruturas que controlam o nosso organismo – necessitamos estudar pessoas normais como você, para que possamos comparar os resultados de exames de pessoas saudáveis com as de pessoas doentes.

Este é o objetivo da atual pesquisa e para que você possa entender como será a sua participação nela, caso consinta fazer parte do nosso estudo, estamos descrevendo todos os procedimentos dessa pesquisa:

- você será examinado por um médico que conversará com você fazendo algumas perguntas médicas e o examinará (vai verificar sua pressão arterial, ouvir seu coração e pulmões, vai examinar o seu abdômen, pernas e braços);

- seu peso, altura e outras medidas nutricionais serão realizadas por uma nutricionista para realizar cálculos de percentual de gordura corporal, Índice de Massa Corporal, relação da gordura localizada na sua cintura e no seu quadril entre outros;

– você será solicitado a responder alguns questionários que avaliam como você está se sentindo neste momento quanto às manifestações de ansiedade e depressão;

– você será convidado a realizar alguns exames de sangue que avaliam vários aspectos do funcionamento do seu organismo;

– você será convidado a realizar um exame que se chama endoscopia digestiva alta. Este exame permite que seu esôfago (canal da comida), estômago e duodeno sejam examinados. Este exame permite que pequenos fragmentos (biópsia) do seu estômago e duodeno sejam retirados para serem examinados com um microscópio. Caso você pense em consentir para a realização deste exame, você será apresentado a um termo de consentimento especial que explica como este exame é realizado, seus riscos e desconfortos.

Quais os riscos e desconfortos envolvidos em sua participação em nossa pesquisa?

O seu exame médico, a avaliação nutricional e o preenchimento dos questionários não devem provocar maior desconforto. O tempo previsto para você realizar estes procedimentos é em torno de noventa minutos

A realização de exames de sangue provoca um pequeno desconforto doloroso pela punção (como se fosse uma injeção) para sua retirada. Algumas vezes o local onde a agulha penetrou pode ficar um pouco azulada e dolorosa (presença de hematoma). Em uma semana, este desconforto (hematoma) deve desaparecer totalmente.

Os desconfortos e riscos da endoscopia estão presentes no documento específico para sua realização. Leia com atenção e solicite todas as explicações que julgar necessárias para o seu entendimento.

Quais os benefícios envolvidos em sua participação em nossa pesquisa?

Através dos resultados dos exames realizados, você poderá saber como a sua saúde está neste momento com relação às informações que podem ser colhidas pelo exame médico, avaliação nutricional, exames de sangue, endoscopia e biópsias do estômago. Com relação ao seu exame endoscópico e das biópsias do estômago e duodeno, elas lhe darão informações praticamente completas do estado de saúde do seu esôfago, estômago e duodeno. É pouco provável que você tenha um

benefício imediato com sua realização. Raramente são encontradas doenças significativas em pessoas que não apresentam qualquer sintoma digestivo, mas, certamente nesta eventualidade pouco provável, o exame endoscópico pode lhe fornecer um resultado muito útil. Neste sentido, todos os resultados dos exames realizados serão entregues a você e, caso necessário em função de algum resultado anormal, você será orientado a como proceder.

Outro benefício é que, com a participação de pessoas sadias poderemos compará-las em vários aspectos com as pessoas doentes que estamos estudando – que têm dispepsia funcional – e assim passaremos a conhecer mais sobre a doença e como tratá-la.

Quais as minhas alternativas de participação nesta pesquisa?

Em primeiro lugar, é importante ressaltar que você pode se recusar a participar na nossa pesquisa sem que qualquer prejuízo ao seu eventual atendimento no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, de sua situação de doador de sangue deste hospital ou de participante das outras partes desta pesquisa.

Caso você concorde em participar, deixamos as seguintes alternativas para a sua opção:

concordo em ser examinado por um médico

concordo em participar da avaliação nutricional;

concordo em participar no preenchimento de questionários;

concordo em realizar endoscopia digestiva alta e realizar biópsias do meu estômago e duodeno e que os exames laboratoriais sejam realizados. Estes exames incluem avaliação das células do sangue, dosagens químicas e de hormônios;

Você está sendo solicitado a autorizar que parte do material que foi retirado para exame (como o sangue e biópsia do estômago) sejam armazenados no Hospital de Clínicas para exames futuros. É importante que você saiba que eventuais futuros exames neste material só poderão ser realizados depois destas pesquisas serem aprovadas pelo Comitê de Ética em Pesquisa deste hospital. Por este motivo, nós solicitamos que você assinale qual alternativa você prefere com relação a esta solicitação:

( ) não concordo que outros exames, incluindo dosagens químicas, hormonais e genéticas sejam realizados;

( ) somente autorizo a realização de outros exames incluindo dosagens químicas, hormonais e genéticas se eu for informado da pesquisa;

( ) autorizo que outros exames, incluindo dosagens químicas, hormonais e genéticas sejam realizados e desejo saber os seus resultados;

( ) autorizo que outros exames incluindo dosagens químicas, hormonais e genéticas sejam realizados e não desejo saber os seus resultados.

Tive a oportunidade de esclarecer todas as minhas dúvidas relativas ao exame, tendo lido e compreendido todas as informações deste documento, antes da sua assinatura. Sei que posso me retirar do estudo a qualquer momento, sem qualquer justificativa e sem sofrer qualquer tipo de dano.

As informações individuais levantadas pela pesquisa são de caráter estritamente confidencial. Os dados coletados serão agrupados e expressos através de resultados numéricos, sem qualquer referência a elementos que possam identificar os participantes do estudo.

Em caso de dúvidas, estarão à sua disposição para esclarecimentos os Drs Luis Edmundo Mazzoleni (telefone 9678084), Carlos Francesconi (telefone 99873307) e Guilherme Sander (telefone 84222626).

Você poderá, igualmente, esclarecer quaisquer dúvidas com relação a esta pesquisa através de contato com o Comitê de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (Professora Nadine Clausel).

Eu, \_\_\_\_\_,  
autorizo o Dr.(a) Mazzoleni/Francesconi e sua equipe a realizar o(s) procedimento(s) anteriormente assinalado(s).

Porto Alegre, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura: \_\_\_\_\_.