Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina

Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Estilo de Vida e Dieta Mediterrânica como co-determinantes para a presença e severidade da Metaplasia Intestinal

Mariana Abrantes de Melo Pinheiro Moreira

Orientadora:

Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro

Coorientador:

Dr. Paulo Fidalgo

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

2023

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina

Instituto Politécnico de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Estilo de Vida e Dieta Mediterrânica como co-determinantes para a presença e severidade da Metaplasia Intestinal

Mariana Abrantes de Melo Pinheiro Moreira

Orientadora:

Professora Doutora Catarina Sousa Guerreiro

Coorientador:

Dr. Paulo Fidalgo

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

2023

Agradecimentos

À Professora Dra. Catarina Sousa Guerreiro pela oportunidade realizar este projeto e por todo o apoio e orientação não só neste trabalho, mas também durante todo o curso.

Ao Dr. Paulo Fidalgo por me ter acolhido no seu serviço e por todo o acompanhamento ao longo deste projeto.

À Dra. Marta Carriço por toda a disponibilidade e ajuda durante todo o processo.

Ao Centro Clínico Champalimaud e a todos os profissionais de saúde e auxiliares com quem tive a oportunidade de me cruzar, obrigada por me acolherem e por toda a simpatia e ajuda ao longo do processo de recolha de dados.

À Professora Elisabete Carolino pela disponibilidade e apoio no tratamento estatístico dos dados.

À Dra. Maria Pimenta pela sua ajuda e contribuição no processo de recolha de dados.

Ao Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto pela disponibilidade no tratamento dos dados relativamente aos questionários de frequência alimentar.

À Faculdade de Medicina de Lisboa e a todos os seus docentes bem como aos meus colegas de curso, obrigada por tornarem esta experiência numa cidade nova e desconhecida em algo menos assustador. Obrigada por toda a partilha de conhecimento e por me fazerem crescer tanto a nível pessoal como profissional.

À minha família e amigos, em especial aos meus pais e avó, um enorme obrigada por todo o apoio, amor e dedicação que depositam em mim todos os dias e por todos os conselhos e ajudas que fizeram com que eu chegasse até aqui.

Resumo

Introdução: O cancro gástrico é, a nível mundial, o quinto cancro mais comum e o quarto mais mortal. A metaplasia intestinal gástrica é uma lesão pré-cancerígena e a sua progressão pode resultar em cancro gástrico. Fatores de estilo de vida modificáveis, nomeadamente hábitos tabágicos, alcoólicos e alimentares têm vindo a ser associados ao risco de cancro gástrico. A Dieta Mediterrânica tem sido alvo de estudo pelo seu potencial efeito protetor no desenvolvimento de cancro gástrico, porém o seu impacto no desenvolvimento e progressão da metaplasia intestinal gástrica ainda não é claro. Assim este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre o estilo de vida e a Dieta Mediterrânica na presença e severidade da metaplasia intestinal gástrica.

População e métodos: Trata-se de um estudo observacional transversal que incluiu 273 participantes seguidos no Centro Clínico Champalimaud. A presença e severidade de MIG foi estudada através de endoscopia digestiva alta de alta resolução com *narrow band imaging.* Foram realizadas avaliações clínicas e antropométricas bem como recolhidas informações relativamente ao estilo de vida e hábitos alimentares. Foi aplicado um questionário de frequência alimentar validado para a população portuguesa e o questionário PREvención com Dieta MEDiterránea.

Resultados: A idade (OR=1,06; 95%IC: 1,03 - 1,09) e história de infeção por *Helicobacter pylori* (OR=2,82; 95%IC: 1,57 - 5,08) foram fatores de risco significativos para a presença de metaplasia intestinal gástrica na presente amostra. Os mesmos fatores, idade (OR=1,05; 95%IC: 1,03 - 1,07), e ausência de história de infeção por *Helicobacter pylori* (OR=0,47; 95%IC: 0,32 – 0,68) e a ausência de história familiar de cancro gástrico (OR=0,56; 95%IC: 0,36 – 0,87) associaram-se à severidade da metaplasia intestinal gástrica. Não foi observada uma associação significativa entre os fatores de estilo de vida e o desenvolvimento e progressão de metaplasia intestinal gástrica. Relativamente à Dieta mediterrânica, uma baixa adesão aumentou de forma não significativa o risco de desenvolver metaplasia intestinal gástrica severa (OR=1,17; 95%IC: 0,57 – 2,43). O incumprimento da *Dietary Reference Intake* do ferro associou-se de forma tendencialmente não significativa à severidade da metaplasia intestinal gástrica (OR=1,74; 95%IC: 0,92 – 3,29; p=0,083). O grupo com esta lesão apresentou ainda valores de ingestão média de folato inferiores ao grupo sem lesão (p=0,087).

Conclusões: No presente estudo, idade, história familiar de cancro gástrico e historial de infeção por *Helicobacter pylori* foram identificados como fatores de risco para a presença e severidade de metaplasia intestinal gástrica. A ingestão de folato no grupo com metaplasia intestinal gástrica foi marginalmente inferior à do grupo sem lesão. Uma baixa adesão à Dieta Mediterrânica e incumprimento da *Dietary Reference Intake* do ferro foram associados, ainda que de uma forma não significativa, a uma maior severidade de metaplasia intestinal gástrica.

Palavras-chave: cancro gástrico, metaplasia intestinal gástrica, dieta mediterrânica, estilo de vida, nutrição

Abstract

Background: Gastric cancer is, worldwide, the fifth most diagnosed cancer and the fourth more lethal. Gastric intestinal metaplasia is a pre-cancerous lesion, and its progression can lead to the development gastric cancer. Lifestyle factors, namely, smoking, alcohol consumption and diet have all been associated with the risk of gastric cancer. The Mediterranean Diet has been a target of interest in the oncology area due to its potential beneficial effect in the development of various cancer including gastric cancer. The impact of lifestyle factors and the Mediterranean Diet on the development and progression of gastric intestinal metaplasia it's not clear. The aim of this study is to evaluate de association between lifestyle and the Mediterranean Diet on the presence and severity of gastric intestinal metaplasia.

Patients and Methods: This observational study included 273 participants followed in the Champalimaud Clinical Centre. The presence and severity of gastric intestinal metaplasia qas assessed through an upper endoscopy high resolution with narrow band imaging. Clinical and anthropometric evaluations were also performed and information about the lifestyle and eating habits were collected. A food frequency questionary validated to the Portuguese population and the PREvención com Dieta MEDiterránea questionary were applied.

Results: Age (OR=1,06; 95%CI: 1,03 - 1,09) and history of *Helicobacter pylori* infection (OR=2,82; 95%CI: 1,57 - 5,08) were considered risk factors for the presence of gastric intestinal metaplasia in the present study. The same factors, age (OR=1,05; 95%CI: 1,03 - 1,07) and absence of history of *Helicobacter pylori* infection (OR=0,47; 95%CI: 0,32 – 0,68) and absence of family history of gastric cancer (OR=0,56; 95%IC: 0,36 – 0,87) were associated with the severity of gastric intestinal metaplasia. An association between lifestyle factors and the development and progression of gastric intestinal metaplasia was not observed. A low adherence to the Mediterranean Diet increased the risk of the severity of gastric intestinal metaplasia but the results were non-significant. The unfulfillment of the Dietary Reference Intake of iron was associated with the severity of gastric intestinal metaplasia. The group with this lesion also had a lower ingestion of folate compared to the group without lesion.

Conclusion: In this study, age, family history of gastric cancer and history of helicobacter pylori infection were considered risk factors for the presence and severity of gastric intestinal metaplasia. The group with gastric intestinal metaplasia had a marginally lower ingestion of folate compared to the group without lesion. A low adherence to the Mediterranean Diet and the unfulfillment of the Dietary Reference Intake of iron were associated with a higher severity of the gastric intestinal metaplasia but the results weren't statistically significant.

Keywords: gastric cancer; gastric intestinal metaplasia, mediterranean diet, lifestyle, nutrition.

Índice

1. Fundamentação Teórica 1

1.1 Cancro 1

1.2 Cancro Gástrico 1

1.3 Metaplasia Intestinal Gástrica 2

1.3.1 Classificação histológica e endoscópica da mucosa gástrica 4

1.4 Fatores de risco para CG e MIG 5

1.4.1.1 Helicobacter pylori 5

1.4.1.2 Tabaco 6

1.4.1.3 Inibidores de Bomba de Protões 7

1.4.1.4 Álcool 8

1.4.1.5 Sal e alimentos preservados em sal 9

1.4.1.6 Composição Corporal 10

1.4.1.7 Carne processada e Produtos Animais Grelhados 11

1.4.1.8 Ingestão de Fruta e Citrinos 13

1.5 Dieta Mediterrânica 14

2. Objetivos 16

3. Material e Métodos 16

3.1 População em Estudo 16

3.2 Recolha de Dados 17

3.2.1 Hábitos alimentares 17

3.2.2 Atividade Física 18

3.2.3 Estilo de Vida 18

3.2.4 Composição corporal 18

3.2.5 Classificação endoscópica da mucosa 19

3.3. Análise Estatística 19

4. Resultados 20

4.1 Caracterização da amostra 20

4.2 Fatores de risco para a presença de MIG 20

4.3 Fatores de risco para a severidade de MIG 21

4.4 Composição Corporal 22

4.5 Adesão à DM 24

4.6 Estilo de Vida 24

4.7 Ingestão Alimentar 26

5. Discussão 27

6. Considerações Finais 32

7. Referências bibliográficas 33

Anexos 42

Anexo 1 – Aprovação da Comissão de Ética do Centro Clínico Champalimaud 42

Anexo 2 – Consentimento Informado do Estudo 43

Anexo 3 – Submissão do artigo "Hábitos alimentares e Dieta Mediterrânica como co-determinantes para a presença e severidade da Metaplasia Intestinal" 47

Índice de Tabelas

Tabela 1: Classificação da MIG quanto à presença e severidade.----------20
Tabela 2: Associações entre potenciais fatores de risco e a presença de MIG ----------21
Tabela 3: Associações entre potenciais fatores de risco e a severidade de MIG---------22
Tabela 4: Valores antropométricos médios dos participantes sem e com MIG. ---------23
Tabela 5: Classificações antropométricas de acordo com a presença e severidade de MIG.----------23
Tabela 6: Avaliação da adesão à DM de acordo com a presença e severidade de MIG.24
Tabela 7: Avaliação dos fatores de estilo de vida de acordo com a presença e severidade de MIG.----------25
Tabela 8: Ingestão alimentar e nutricional média dos participantes sem e com MIG. -26

Lista de Abreviaturas

ADN	*Ácido desoxirribonucleico*
AICR	*American Institute for Cancer Research*
CG	Cancro Gástrico
CGC	Cancro Gástrico cárdia
CGNC	Cancro Gástrico não-cárdia
DGS	Direção Geral de Saúde
DM	Dieta Mediterrânica
DRI	*Dietary Reference Intakes*
EDA	Endoscopia Digestiva Alta
EGGIM	*Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia*
EPIC	*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*
HLI	*Healthy Life Index*
IBP	Inibidores da Bomba de Protões
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAC	*International Physical Activity Questionnaire*
MIG	Metaplasia Intestinal Gástrica
NBI	*Narrow-band imaging*
OLGIM	*Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessment*
OMS	Organização Mundial da Saúde
PREDIMED	PREvención com Dieta MEDiterránea
QFA	Questionário de Frequência Alimentar
StoP	*Stomach cancer pooling*
UMA	Unidade Maço-Ano
WCRF	*World Cancer Research Fund*

1. Fundamentação Teórica

1.1 Cancro

O termo cancro é utilizado para denominar um vasto conjunto de doenças que se caracterizam por um crescimento e proliferação celular anormal e descontrolado com a capacidade de invadir os tecidos e/ou órgãos vizinhos. O cancro resulta da combinação entre mutações genéticas e instabilidade genómica e fatores externos ambientais como, por exemplo, infeções, tabaco, álcool e uma alimentação inadequada do ponto de vista nutricional [1].

Mundialmente, de acordo com dados de 2020, foram diagnosticados aproximadamente 19,3 milhões novos casos e ocorreram quase 10 milhões de mortes por cancro, sendo esta patologia, juntamente com as doenças cardiovasculares, das principais causas de morte a nível mundial [2]. Em Portugal, também em 2020, foram diagnosticados cerca de 60,5 mil casos e ocorreram sensivelmente 30,1 mil mortes tratando-se da segunda principal causa de morte no país [3,4].

Estima-se que até 2040 irão surgir 30,2 milhões de novos casos e 16,3 milhões de óbitos devido ao crescimento e envelhecimento populacional, no entanto, estes números poderão ser significativamente superiores se se tiver em conta a exposição a fatores de risco como tabaco, alimentação inadequada, inatividade física, entre outros [2,5].

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) 30% a 50% dos casos de cancro poderiam ser evitados através de estratégias de prevenção, que diminuam a exposição a fatores de risco, bem como a realização de diagnóstico precoce e acesso a tratamento adequado [1].

1.2 Cancro Gástrico

Segundo dados do GLOBOCAN 2020, o cancro gástrico (CG) é, a nível mundial, o quinto cancro mais comum, com aproximadamente 1 milhão de casos diagnosticados, sendo mais prevalente na Ásia Oriental que possui cerca de 60% de todos os casos [2,6].

A nível de mortalidade é quarto mais mortal, com sensivelmente 768 mil mortes decorrentes desta patologia, o que representa 8% de todas as mortes relacionadas com cancro [2,6].

Em Portugal, também segundo dados de 2020, CG é o sexto mais comum, com 2,950 novos casos diagnosticados, e o terceiro mais mortal sendo esta patologia responsável por 7,7% de todas as mortes por cancro [3].

A grande maioria de todos os CG são adenocarcinomas, sendo que estes a nível de localização podem ser classificados como cancro gástrico não-cárdia (CGNC) ou cancro gástrico cárdia (CGC) [7]. O CGNC é principalmente associado com a infeção por *Helicobacter pylori*, classificada pela OMS como um carcinogénico de classe I, que despoleta uma cascata de inflamação na mucosa gástrica sendo que esta cascata culmina com o desenvolvimento do tumor [8,9]. Esta associação explica o facto de nos últimos anos se registar uma menor incidência deste tipo de cancro, já que a prevalência de *H. pylori* também tem vindo a diminuir. Já a incidência de CGC tem vindo a aumentar e pensa-se que esteja relacionado com a obesidade e refluxo gastroesofágico [7–9].

O CG é ainda distinguido segundo a Classificação de *Lauren* em intestinal, que apresenta células mais coesas e diferenciadas que formam estruturas tubulares semelhantes a glândulas, e difuso, em que as células não são coesas e apresentam um padrão infiltrativo, sendo que o tipo intestinal é o mais comum e mais relacionado com infeção por *H. pylori* [8,10].

Como já mencionado, a mortalidade por CG é elevada e a taxa de sobrevida aos 5 anos varia entre os 20% e os 30% exceto em países como Japão e Coreia do Sul que, apesar de apresentarem elevada incidência, possuem programas de rastreio e vigilância, originando diagnósticos precoces e um aumento da taxa de sobrevida aos 5 anos para 60%-70% [11–13].

Estes dados revelam que estratégias de prevenção e programas de diagnóstico precoce são intervenções que apresentam grande benefício na redução da incidência e mortalidade desta patologia. A sua prevenção passa por compreender os fatores de risco associados ao seu desenvolvimento de forma a controlá-los e modulá-los.

1.3 Metaplasia Intestinal Gástrica

Como mencionado anteriormente, o adenocarcinoma gástrico do tipo intestinal é o CG mais comum, sendo que por norma está associado à infeção por *H. pylori*. Esta infeção é considerada o gatilho que despoleta o desenvolvimento desta patologia, através de modificações graduais na mucosa gástrica [14]. Estas modificações são descritas no modelo carcinogénico, proposto por Paleo Correa, denominado de "Cascata de Correa" e inclui

etapas como gastrite crónica, gastrite atrófica, metaplasia intestinal gástrica (MIG), displasia e por último cancro [14,15].

A MIG é então considerada uma lesão pré-cancerígena uma vez que é um fator de risco independente para o desenvolvimento de CG [14,16]. Esta consiste numa alteração da tipologia das células gástricas, sendo que estas passam a assemelhar-se às células do tipo intestinal [16,17].

A MIG pode ser classificada como completa, quando apresenta um epitélio que se parece com o epitélio do intestino delgado, ou incompleta quando o epitélio se assemelha ao epitélio do cólon [17,18]. Uma revisão sistemática recente observou que indivíduos com MIG incompleta apresentavam um maior risco de CG quando comparadas com indivíduos com MIG completa (RR= 5,16; IC95%: 3,28–8,12) [18]. Estes resultados vão de encontro ao que foi publicado numa outra revisão sistemática e metanálise em que o risco de CG foi também superior nos indivíduos com MIG incompleta em comparação com indivíduos com MIG completa (RR= 4,96; IC95%: 2,72–9,04) [19].

A prevalência exata de MIG é difícil de estimar uma vez que esta é uma condição assintomática e por consequente, em grande parte, subdiagnosticada, no entanto, de acordo com diferentes bases de dados internacionais, a sua prevalência pode variar entre 3,4% e 29,6% [16].

O seu diagnostico é feito através de endoscopia digestiva alta (EDA) e é recomendado que se utilize a técnica endoscópica de alta resolução com *narrow-band imaging* (NBI), em detrimento da técnica convencional de luz branca, uma vez que esta permite detetar lesões pré-cancerígenas e cancerígenas com maior exatidão [20]. Segundo um estudo multicêntrico, a técnica de NBI apresentou, em relação ao diagnostico de MIG, uma sensibilidade de 87%, especificidade de 97% e uma taxa de precisão de diagnostico de 94% [21]. Adicionalmente são realizadas biopsias da mucosa gástrica de forma a confirmar a presença das lesões e a classificá-las de forma histológica. O ideal é a realização de cinco biópsias: duas no antro, uma na incisura e duas no corpo, uma na pequena curvatura e outra na grande curvatura [22]. De uma forma geral, indivíduos com MIG apresentam um maior risco de desenvolver CG, contudo, a incidência de casos de CG em indivíduos com MIG é baixa com estudos a reportar uma incidência anual de 0,25% e uma incidência acumulativa de 2,4% em 10 anos e 2,5% em 20 anos [22,23]. No entanto é preciso ter em consideração que estes valores podem ser superiores em países com maior prevalência de MIG e CG, sendo que um estudo no Japão observou uma incidência acumulativa de 5,3% a 9,8% em 5 anos [24]. Sabe-se também que

dentro do grupo de indivíduos com MIG, existem subgrupos que apresentam maior risco de desenvolver CG, como é o caso de indivíduos que apresentem MIG incompleta, história familiar (1º grau) de CG ou MIG extensa, ou seja, quando esta afeta mais que uma zona do estômago [25,26].

1.3.1 Classificação histológica e endoscópica da mucosa gástrica

A classificação histológica da mucosa gástrica é feita com recurso a biópsias e utilizando o sistema *Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia Assessement* (OLGIM). Este sistema atribui um estadio de desenvolvimento entre 0 e IV à MIG tendo por base a sua presença e severidade e estudos indicam que os estadios III e IV estão relacionados com maior risco de desenvolvimento de CG [27,28]. Para indivíduos com estes estadios, tem sido sugerido a realização de endoscopias de vigilância de 2 em 2 anos, no entanto, as *guidelines* europeias atuais recomendam que a realização deste *follow-up* endoscópico seja de 3 em 3 anos para uma melhor relação custo-eficácia [20,22].

A nível de classificação endoscópica, esta é feita a partir da EDA de alta resolução com NBI. Para isto é utilizado o sistema *Endoscopic Grading of Gastric Intestinal Metaplasia* (EGGIM) que avalia a presença de MIG e a sua distribuição e atribui pontos consoante a sua extensão. Neste sistema o estômago é dividido em cinco partes, antro (pequena e grande curvatura), incisura e corpo (pequena e grande curvatura) e a cada uma destas partes é atribuída uma pontuação de 0 a 2 pontos consoante a extensão de MIG. São atribuídos 0 pontos na ausência de MIG, 1 ponto se existir MIG focal (presente em menos de 30% da zona) e 2 pontos se existir MIG difusa (presente em mais de 30% da zona). A pontuação final resulta da soma dos pontos obtidos em todas as partes podendo este variar entre 0 pontos, o que significa que o individuo não tem MIG, ou 10 pontos, o que significa que a MIG está presente de forma extensa em todas as partes do estômago [28,29].

Apesar do sistema EGGIM apresentar boa correlação com a classificação histológica, a sua eficácia na avaliação de risco de CG ainda não foi provada. Contudo, estudos recentes observaram que uma pontuação igual ou superior a 5 pontos está relacionada com maior risco de desenvolvimento de CG [28,30].

1.4 Fatores de risco para CG e MIG

1.4.1.1 Helicobacter pylori

O CG tem na tua etiologia fatores genéticos e ambientais, sendo que estes últimos são considerados modificáveis. O principal fator ambiental já foi mencionado e é a infeção por *H. pylori*. Esta é uma bactéria gram negativa que coloniza a mucosa gástrica induzindo uma resposta infamatória e imunológica originando lesões na mucosa que podem progredir para CG [31,32]. Estudos apontam para que a infeção por *H. pylori* aumente 3 a 8 vezes o risco de desenvolver MIG [33]. Um estudo na Tailândia, com cerca de 2,000 indivíduos, demonstrou que a infeção por *H. pylori* persistente se associa de forma significativa ao desenvolvimento de MIG (OR= 3,16; IC95%: 1,56–6,39) [34]. Um outro estudo recente, com cerca de 1,300 indivíduos, observou uma associação significativa entre a infeção por *H. pylori* e o risco de MIG (OR= 3,35; IC95%: 2,18–5,15) [35].

Estima-se que a infeção por *H. pylori* atinja cerca de metade da população mundial e que seja responsável por aproximadamente 90% dos casos de CGNC, contudo, apenas uma pequena percentagem de indivíduos infetados, acaba por desenvolver CG [6,36,37].

A nível de distribuição geográfica, esta é bastante heterogénea, em países como a Nigéria, Estónia e Paquistão a prevalência de infeção pode atingir de cerca de 80%, em contraste países como a Suíça, Dinamarca e Austrália são registadas prevalências de cerca de 20 a 25%. [36]

Em Portugal, de acordo com uma revisão de vários estudos, a prevalência varia entre 5% em idades dos 0,5 aos 2 anos e 90% em indivíduos com mais de 70 anos, sendo considerado um dos países com valores mais elevados [38]. Nos últimos anos tem-se observado um decréscimo significativo nos números desta infeção principalmente devido a melhores condições de higiene e segurança e qualidade dos alimentos bem como melhor estado socioeconómico, nomeadamente maiores níveis de escolaridade, empregabilidade e rendimento. [6,36,39]. O tipo de estirpe de *H. pylori* também é relevante para perceber o risco que esta apresenta para o desenvolvimento de CG uma vez que estirpes que produzem e excretam a citotoxina cagA são consideradas mais virulentas resultando num risco significativamente aumentado de CG [32]. Esta citotoxina interage tanto com as células do hospedeiro, causando alterações morfológicas na mesma, como com as vias de sinalização havendo produção de citocinas inflamatórias e espécies reativas de oxigénio [31,40,41]. Isto resulta numa situação de instabilidade genética e de danos no ácido desoxirribonucleico

(ADN) aumentando o risco de desenvolver lesões pré-cancerígenas e eventual progressão para CG [40,41].

Existe alguma controvérsia em relação à erradicação desta bactéria e a possível regressão de MIG [26], no entanto, as mais recentes guidelines indicam que esta estratégia parece não influenciar a regressão de MIG, mas pode ter impacto no estado de inflamação e atrofia, sendo atualmente esta estratégia principal medida de prevenção para o desenvolvimento de CG [22]. Segundo uma revisão de 2020 da Cochrane, a erradicação de *H. pylori* diminui em 46% o risco de CG na população asiática [42]. Na mesma linha de resultados, uma revisão sistemática recente observou que a erradicação de *H. pylori* não só reduziu a incidência de CG (RR= 0,54; IC95%: 0,40–0,72), mas também a mortalidade em indivíduos com CG (RR= 0,61; IC95%: 0,40–0,92) [43]. Assim, a erradicação de *H. pylori* deve ser avaliada e considerada em populações e grupos de risco de forma a reduzir a incidência de CG.

Apesar da infeção por *H. pylori* ser considerada o fator de risco principal para CG sabe-se que por um lado, nem todos os indivíduos infetados desenvolvem esta patologia, e que por outro, CG pode surgir mesmo após erradicação da bactéria. Isto demonstra que o aparecimento desta patologia não se deve apenas a esta infeção, mas resulta de uma atuação conjunta de outros fatores.

1.4.1.2 Tabaco

Tal como a *H. pylori*, o tabaco é considerado pela OMS como um carcinogénico nível 1, uma vez que na sua composição estão presentes inúmeras substâncias carcinogénicas como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e nitrosaminas que têm a capacidade de promover mutações no ADN e danos nos tecidos promovendo o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas [44]. Um estudo, que utilizou os níveis de cotinina na urina como biomarcador objetivo para distinguir fumadores de não fumadores, demonstrou uma associação positiva entre indivíduos fumadores e o desenvolvimento de MIG sendo que se observou uma associação dose-resposta onde o aumento do risco de MIG é significativo para valores de cotinina superiores a 100ng/mL, nos homens (RR= 1,24; IC95%: 1,11–1,39). Nas mulheres a associação foi positiva, mas não significativa (RR= 1,52; IC95%: 0,91–2,53) [45]. Um outro estudo mais recente demonstrou também que, quando comparados com não fumadores, indivíduos fumadores apresentavam o dobro do risco de desenvolver MIG (OR= 2,05; IC95%: 1,47–2,85) [46].

Uma revisão sistemática e metanálise demonstrou que indivíduos fumadores apresentavam maior risco de CG em comparação com indivíduos que nunca fumaram (RR= 1,53; IC95%: 1,42–1,65) e quando feita a distinção entre os dois tipos de CG, tanto o risco de CGC (RR= 1,87; IC95%: 1,31–2,67) como o risco de CGNC (RR= 1,60; IC95%: 1,41–1,80) se mantiveram significativos em indivíduos fumadores quando comparados com indivíduos não fumadores [47]. Uma metanálise mais recente mostrou também que indivíduos fumadores apresentavam maior risco de CG (RR= 1,74; IC95%: 1,50–2,02) e maior mortalidade (RR= 1,73; IC95%: 1,36–2,19) que indivíduos que nunca fumaram [48]. Estes resultados vão de encontro ao publicado num estudo no contexto do *Stomach cancer pooling* (StoP) *Project* em que foi observado um maior risco de CG em fumadores (OR= 1,25; IC95%: 1,11–1,40) sendo que este risco aumentou consoante o número de cigarros fumados, tornando-se significativo em 11 a 20 cigarros por dia (OR= 1,30; IC95%: 1,16–1,45) [49].

1.4.1.3 Inibidores de Bomba de Protões

A nível farmacológico, os inibidores de bomba de protões (IBP) têm vindo a ser associados com o risco de MIG e CG apesar da evidência ser ainda bastante controversa uma vez que muitos estudos diferem na metodologia tornando difícil conclusões precisas.

Um estudo retrospetivo observou uma associação significativa entre doses cumulativas de IBP elevadas e o desenvolvimento de MIG em indivíduos previamente infetados com *H. pylori* [50]. Apesar disto, uma revisão da *Cochrane* concluiu que não existe evidencia suficiente para afirmar que o uso prolongado de IBP esteja associado ao desenvolvimento de MIG apesar de existir uma elevada probabilidade de este fármaco promover e hiperplasia celular [51].

Uma revisão sistemática e metanálise, publicada em 2019, concluiu que o uso de IBP está associado a um maior risco de CG (OR =2,50; IC95%: 1,74–3,58) [52]. Estes resultados vão de encontro ao publicado em estudos mais recentes [53–55] sendo que um estudo, publicado em 2022, observou uma associação positiva significativa entre o uso de IBP e o risco de CG (RR =1,45; IC95%: 1,06–1,98) [55].

A supressão de secreção de ácido gástrico, causada por estes fármacos, leva a um aumento compensatório da produção de gastrina resultando numa situação de hipergastrinemia que, por sua vez, promove a hiperplasia celular podendo isto explicar a possível associação entre o uso de IBP e o risco de CG [52,56]. O uso de IBP parece também

causar distúrbios na microbiota, promovendo o crescimento de bactérias redutoras de nitrato, o que leva a um aumento da produção de nitrosaminas, que como já mencionado são carcinogénicas [56].

Apesar destes mecanismos plausíveis para explicar a associação entre o uso destes fármacos e o risco aumentado de CG, alguns estudos não mostram uma associação significativa como é o caso de um estudo publicado em 2021 de Shin e colaboradores (RR =1,01; IC95%: 0,88–1,16) [57] e um estudo publicado em 2022 de Gong e colaboradores (RR =1,30; IC95%: 0,75–2,27) [58] sendo necessário mais estudos para tirar conclusões baseadas em evidência mais robusta.

Segundo o mais recente relatório do *World of Cancer Research Fund* (WCRF) e do *American Institute for Cancer Research* (AICR), existe evidência forte que o consumo excessivo de álcool e de alimentos preservados em sal aumenta significativamente o risco relativo de CG e que a presença de excesso de peso ou obesidade é fator de risco para o desenvolvimento de CGC [59].

1.4.1.4 Álcool

No que diz respeito ao álcool, o WCRF e o AICR consideram, com base numa metanálise na qual foram incluídos 30 estudos, que o consumo de álcool está associado maior risco de CG e que existe uma associação não linear dose-resposta sendo que o aumento do risco de CG é significativo para valores de consumo de álcool superiores a 45g/dia [59]. Esta informação vai de encontro ao que foi publicado por outros estudos sendo que num estudo, no contexto do StoP *Project*, foi observada uma associação significativa entre o risco de CG e o consumo de 4 a 6 bebidas alcoólicas por dia (OR =1,26; IC95%: 1,08–1,48) e o risco de CG e um consumo superior a 6 bebidas alcoólicas por dia (OR =1,48; IC95%: 1,29–1,70) [60].

Também numa metanálise recente se observou uma associação positiva entre o consumo de álcool e o risco de CG (OR =1,20; IC95%: 1,12–1,27), sendo que esta associação se tornou significativa em valores de consumo de álcool superiores a 30g/dia (OR =1,07, IC95%: 1,00–1,14) [61].

Já a associação entre o consumo de álcool e o risco de MIG ainda não está fortemente demonstrada. Apesar de um estudo de coorte na Coreia do Sul ter observado uma associação significativa entre o consumo de álcool e o desenvolvimento de MIG, mesmo quando este consumo era de valores inferiores a 10g/dia [62], outros estudos não

encontraram associações significativas entre estas duas variáveis [35,63,64] sendo necessário mais evidência que clarifique esta potencial associação.

Os mecanismos que suportam esta associação são vários e nem todos completamente compreendidos. O acetaldeído, metabólito do álcool, é considerado carcinogénico, sabe-se que este causa danos no DNA e promove a produção de espécies reativas de oxigénio criando-se um ambiente com potencial carcinogénico [65–67]. Para além disto, esta substância provoca danos na mucosa gástrica facilitando a entrada de outros agentes carcinogénicos nas células [67].

1.4.1.5 Sal e alimentos preservados em sal

No que diz respeito ao sal, estudos demonstram que a sua ingestão aumenta o risco de MIG e CG. Uma revisão sistemática observou uma associação positiva, mas não significativa entre o consumo de sal, medido através da excreção de sódio na urina de 24 horas, e o desenvolvimento de MIG [68]. Um estudo mais recente, de Song e colaboradores, observou, também através de análises da excreção de sódio na urina de 24 horas, que valores iguais ou superiores a 195 nmol/dia de sódio excretado estavam associados a um maior risco de MIG [69].

Uma revisão sistemática e metanálise recente demonstrou que o consumo elevado (RR= 1,25; IC95%: 1,10–1,41) e moderado (RR= 1,20; IC95%: 1,04–1,38) de sal estão associados a um maior risco de CG [70]. Nesta linha de resultados, numa outra revisão sistemática e metanálise recente foi possível observar que o consumo elevado de sal aumenta o risco de CG (OR =1,55, IC95%: 1,45–1,54) [71].

O relatório do WCRF e AICR estudou a associação entre os alimentos preservados em sal, como vegetais e peixe, e o risco de CG. Relativamente aos vegetais preservados em sal, foi realizada uma metanálise na qual se observou um aumento de 9% no risco de CG por cada 20g deste tipo de alimento consumidos por dia (RR= 1,09; IC95%: 1,05–1,13) [59]. Já em relação ao peixe preservado em sal, numa diferente metanálise realizada, não foi encontrada associação significativa entre o consumo deste tipo de produto e o risco de CG (RR= 1,06; IC95%: 0,98–1,15) [59]. Estes resultados vão de encontro com os observados numa recente revisão sistemática e metanálise que não encontrou associação entre o consumo elevado (RR= 1,14; IC95%: 0,95–1,36) e moderado (RR= 1,10; IC95%: 0,87–1,40) de peixe preservado em sal e o risco de CG [70]. De uma forma geral os alimentos preservados em sal parecem aumentar o risco de CG tal como se observa num estudo realizado no contexto do

StoP *Project,* que demonstra que o consumo elevado deste tipo de alimentos está associado a um maior risco desta patologia (OR =1,24, IC95%: 1,01–1,51) [72].

Os mecanismos que explicam esta associação relacionam-se com o facto de o consumo excessivo de sal pode originar inflamação e danos na mucosa gástrica o que por sua vez pode resultar tanto no aparecimento de lesões pré-cancerígenas como num maior risco de infeção e colonização por *H. pylori* que, como já mencionado, é o principal fator de risco para CG [59,71]. Para além disto, os alimentos preservados em sal, principalmente nos países asiáticos, são também muitas vezes fermentados e este processo relaciona-se com a formação endógena de nitrosaminas que podem ser carcinogénicas [59,71].

1.4.1.6 Composição Corporal

A nível de composição corporal, o relatório do WCRF/AICR conclui que existe evidencia robusta de que o excesso de gordura corporal, medido através do índice de massa corporal (IMC), está associado a um maior risco de CGC [59]. Na metanálise presente neste relatório, houve um aumento significativo de 23% no risco de CGC por cada acréscimo de 5kg/m2 no IMC (RR=1,23; IC95%: 1,07-1,40) sendo que, quando estratificado por localização geográfica, o aumento do risco de CGC, por cada 5kg/m2 no IMC, foi de 27% na população europeia (RR=1,27; IC95%: 1,01-1,60) [59].

Nesta metanálise observou-se ainda uma relação não linear entre o aumento de risco de CGC e maior IMC, sendo que esta relação se tornou significativa para valores de IMC igual ou superior a 26kg/m2 e foi observado um aumento crescente do risco em simultâneo a um aumento do IMC (IMC 26,2 kg/m2 (RR=1,13; IC95%: 1,08-1,18); IMC 28,7 kg/m2 (RR=1,32; IC95% 1,24-1,40) e IMC 32 kg/m2 (RR=1,68; IC95%: 1,54-1,84)) [59].

Em concordância com estes resultados, numa outra metanálise, foi possível observar um aumento de 32% no risco de CGC por cada acréscimo de 5kg/m2 no IMC (RR=1,32; IC95%: 1,07-1,64) [73].

O excesso de peso e obesidade também têm vindo a ser identificados como potenciais fatores de risco para o desenvolvimento e progressão de MIG. Um estudo observou uma associação significativa entre indivíduos com excesso de peso, segundo os *cut-offs* asiáticos (IMC > 23kg/m^2), e o desenvolvimento de MIG do tipo incompleta (OR= 3,25; IC95%: 1,14–9,27), que como já mencionado, apresenta maior risco de CG [74]. Também num estudo de coorte retrospetivo, um IMC > 30kg/m^2 foi associado a uma maior incidência de MIG [75]. No entanto, existe alguma controvérsia em relação a este assunto uma vez que

outros estudos não observaram associações significativas entre elevados IMC e o risco de MIG, sendo necessária mais evidência nesta área [34,64].

O perímetro da cintura e a relação cintura/anca também parecem estar associados a um maior risco de CG, sendo que estes se relacionam com a obesidade abdominal. Uma revisão sistemática e metanálise observou que o perímetro da cintura se associava positivamente ao risco de CGC, no entanto, relativamente à relação cintura/anca, não foi encontrada uma associação significativa [76]. Já um dos estudos recentes do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), demostrou uma associação entre a relação cintura/anca e o risco de CG em mulheres independentemente do IMC e uma associação entre o perímetro da cintura e o risco de CG em homens [77].

A obesidade é considerada um estado de inflamação crónico estando associada a uma maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral-alfa, interleucina-6 e proteína C reativa, e espécies reativas de oxigénio criando um ambiente inflamatório com potencial carcinogénico [76,78]. A obesidade está frequentemente associada à insulinorresistência o que resulta em níveis elevados de insulina e de fator de crescimento semelhante à insulina – 1 que promovem a carcinogénese ao estimularem a proliferação celular e afetam negativamente o processo de apoptose [78].

Os indivíduos obesos têm ainda maior predisposição para o desenvolvimento de refluxo gastroesofágico, uma vez que apresentam maior pressão intra-abdominal devido ao excesso de peso. Esta condição, e a presença de ácido na cárdia, resultam numa agressão da mucosa gástrica, que por sua vez, pode originar lesões pré-cancerígenas e potencialmente cancro [79].

1.4.1.7 Carne processada e Produtos Animais Grelhados

Como já mencionado, o relatório da WCRF/AICR, apresenta evidência forte de que os três fatores acima referidos estão associados ao risco de CG. Para além destes, este relatório também menciona, ainda que com evidencia limitada, uma associação entre o risco de CG e a ingestão de carne processada, carne e peixe grelhados, baixo consumo de fruta e um aparente efeito protetor dos citrinos sendo referido no relatório a necessidade de existir mais evidência a suportar estas associações [59].

No que diz respeito à carne processada, a metanálise realizada pela WCRF/AICR verificou que, perante um consumo de 50g/dia de carne processada, havia um aumento de 18% no risco de CGNC (RR=1,18; IC95% 1,01-1,38) [59]. No contexto do *StoP Project* foram

obtidos resultados semelhantes tendo sido as carnes processadas associadas a maior risco de CG (OR=1,23; IC95% 1,06-1,43) [80]. Na análise dose-resposta foi ainda observado um aumento do risco de CG para um consumo de 50g/dia de carne processada (OR=1,38; IC95% 1,28-1,49) [80].

Também numa metanálise recente, observou-se uma associação positiva entre o consumo de carne processada e o risco de CG (RR=1,57; IC95% 1,37-1,81) sendo que na análise dose-resposta se verificou um aumento do risco perante um consumo de 50g/dia de carne processada (RR=1,72; IC95% 1,36-2,18) [81].

Estes resultados não foram suportados numa revisão sistemática recente, sendo que a associação demonstrada entre o risco de CG e consumo de carne processada não foi significativa (RR=1,15; IC95% 0,96-1,37) [82].

Carnes processadas, definidas como qualquer tipo de carne que seja submetida a processos de fumagem, cura ou salga, contêm elevados valores de sal, nitrito, nitrato e ferro heme, todos eles com potencial carcinogénico [81]. O sal, já anteriormente mencionado, pode causar danos na mucosa gástrica e potenciar a colonização de *H. pylori.* Os nitratos e os nitritos são frequentemente adicionados a estes produtos como forma de melhorar a sua preservação e características organoléticas, no entanto, no nosso estômago, estas substâncias podem reagir com aminas secundárias provenientes da carne originando nitrosaminas sendo que estas são consideradas carcinogénicas [59,83]. No caso do ferro heme, este causa *stress* oxidativo e lesões no ADN, contribuindo para um ambiente potencialmente carcinogénico, e promove a formação endógena de nitrosaminas que, como já mencionado, apresentam potencial carcinogénico [82,83].

Para além destas substâncias presentes nestes produtos, também o seu processamento é de extrema relevância uma vez que ao serem submetidos a altas temperaturas, são produzidos compostos como aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, sendo estes considerados carcinogénicos pela sua capacidade afetar negativamente o processo de apoptose, aumentar a proliferação celular e de formar adutos de ADN, que por sua vez poderão levar a mutações no ADN [82,83].

Já no caso de carne e peixe grelhados, a evidência é mais escassa, tendo o relatório da WCRF/AICR encontrado apenas três estudos em que apenas dois mostraram uma associação positiva entre o elevado consumo deste tipo de produto e a mortalidade de CG, não tendo sido observada uma associação com a incidência de CG [59]. Estes alimentos, tal como a carne processada, são submetidos a temperaturas elevadas durante a cozedura o

que, como já mencionado, pode levar à produção de aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, podendo estas estar por detrás do mecanismo responsável pelo papel do consumo de produtos animais grelhados na mortalidade por CG.

1.4.1.8 Ingestão de Fruta e Citrinos

Relativamente ao consumo de fruta, o relatório da WCRF/AICR apresenta uma metanálise onde foi possível observar que, apesar não ser ter sido demonstrada uma associação significativa entre o risco de CG e consumo diário de 100g de fruta (RR=0,98; IC95% 0,94-1,02), uma baixa ingestão de fruta (<45g/dia) estava associada a um maior risco de CG e um maior consumo de fruta (>145g/dia) diminuía o risco de CG [59].

Já numa outra metanálise publicada, foi demonstrado um decréscimo de 5% no risco de CG por 100g de consumo de fruta diário (RR=0,95; IC95% 0,91-0,99).

Numa análise feita no contexto do StoP Project, também foi possível observar um efeito protetor, neste caso para um consumo de seis porções de fruta (OR =0,64; IC95%: 0,57–0,73) [84].

Este efeito protetor parece dever-se principalmente pela presença de fitoquímicos na fruta, nomeadamente os flavonoides. Um estudo do EPIC reportou uma associação entre o consumo de flavonoides e um menor risco de CG em mulheres (RR=0,81; IC95% 0,70-0,94) [85]. Um outro estudo no contexto do MCC *Spain Study* demonstrou um menor risco de CG perante uma maior ingestão de flavonoides (OR =0,60; IC95%: 0,40–0,89) [86]. Já uma revisão sistemática e metanálise observou uma associação entre um maior consumo de flavonoides e menor risco de CG, mas apenas na população europeia (OR =0,78; IC95%: 0,62–0,97) [87]. Os flavonoides têm propriedades antioxidantes, diminuindo assim os danos no ADN causados pelas espécies reativas de oxigénio. Estes compostos induzem ainda a apoptose, contribuem para o bloqueio de processos carcinogénicos e inibem a proliferação celular. Para além disto, alguns flavonoides parecem inibir o crescimento de *H. pylori*.

Por fim, o relatório da WCRF/AICR menciona um efeito protetor por parte dos citrinos relativamente ao risco de CGC. Na metanálise realizada neste relatório é possível observar que por 100g diárias de citrinos, o risco de CGC diminuiu 24% (RR =0,76; IC95%: 0,58–0,99) [59]. Já para o risco de CGNC, e para a mesma quantidade de ingestão de citrinos, não foi observada uma associação significativa (RR =1,04; IC95%: 0,94–1,16) [59]. Na mesma linha de resultados, uma metanálise demonstrou uma associação entre o consumo de citrinos e o

risco de CG (sES =0,87; IC95%: 0,76–0,99) sendo que quando feita a análise se subgrupo, esta associação apenas se manteve significativa para o CGC (sES =0,67; IC95%: 0,55–0,81) [88].

Já um estudo, no contexto do StoP *Project*, que avaliou a ingestão de citrinos e o risco de CG, observou que os indivíduos no grupo de maior consumo obtiveram uma maior proteção em comparação com os indivíduos no grupo de menor consumo (OR =0,80; IC95%: 0,73–0,87) [89].

Para além dos fitoquímicos presentes neste tipo de fruta, que como já mencionado contribuem para o seu efeito protetor, pensa-se que a vitamina c também seja relevante nesta associação entre os citrinos e o risco de CG. Uma revisão e metanálise demonstrou que uma ingestão de 100mg/dia diminuía o risco de CG em aproximadamente 35% (RR =0,74; IC95%: 0,69–0,79) [90]. Também uma revisão *Umbrella* recente avaliou a associação entre a ingestão de vitamina C e diferentes tipos de cancro e observou que uma maior ingestão desta vitamina se relacionou com menor risco de CG (RR =0,66; IC95%: 0,59–0,73) [91]. A vitamina C, tal como os flavonoides e outros fitoquímicos, tem poder antioxidante, conseguindo captar espécies reativas de oxigénio, protegendo as células e a mucosa de danos e lesões causadas pelo *stress* oxidativo [92,93].

1.5 Dieta Mediterrânica

A dieta mediterrânica (DM) é caracterizada pelo consumo elevado de alimentos de origem vegetal, como fruta, vegetais, cereais integrais, leguminosas e frutos oleaginosos. Consiste também consumo baixo a moderado de alimentos de origem animal, sendo que é dada preferência ao consumo de pescado, carnes brancas, ovos e lacticínios, idealmente magros, em detrimento do consumo de carnes vermelhas e processadas. A ingestão de álcool é moderada, maioritariamente vinho tinto, e é promovida a utilização de ervas aromáticas e especiarias em substituição do sal bem como a utilização de azeite como fonte de gordura principal [94–96].

Este padrão alimentar tem vindo a ser associado a diversos benefícios para a saúde e tem sido estudado o seu papel como fator protetor para diferentes patologias como doenças cardiovasculares, diabetes, obesidade e cancro [97,98]. De facto, apesar da DM não ser mencionada de forma direta no relatório da WRCF/AICR como um fator protetor para CG, vários estudos [94–96,99–101] apontam para que uma maior adesão a este padrão alimentar tenha um papel benéfico da diminuição do risco desta patologia uma vez que as

recomendações da WCRF/AICR, quer para diminuição do risco de cancro em geral, quer para a diminuição do risco de CG em específico, são transversais aos princípios da DM.

As recomendações para prevenção de cancro da WCRF/AICR, relacionadas com a dieta, passam por aumentar o consumo de cereais integrais, vegetais, fruta e leguminosas e limitar o consumo de carnes vermelhas e processadas, de bebidas alcoólicas e de alimentos processados ricos em açúcar e gordura [102]. Já as recomendações especificas para a prevenção de CG, como anteriormente mencionado, incluem o aumento do consumo de fruta e a redução da ingestão de bebidas alcoólicas e de sal e produtos com elevado teor deste micronutriente [59]. Como já acima descrito a DM vai de encontro a estas recomendações e por isso vários estudos têm vindo a investigar a associação entre a adesão a DM e o risco de CG. Um estudo, no contexto da EPIC, demonstrou que uma maior adesão à DM se associou significativamente a um menor risco de CG (RR =0,67; IC95%: 0,47–0,94) e que o aumento de 1 ponto no score de avaliação de adesão à DM diminuiu em 5% o risco de CG [99]. Um outro estudo no contexto do MCC *Spain Study* observou que uma maior adesão à DM diminuía o risco de CG entre 48% e 68%, dependendo da ferramenta utilizada na avaliação da adesão à DM [100]. Também uma revisão sistemática e metanálise que estudou a associação entre a adesão à DM e o risco de cancro, observou que, no caso de CG, uma maior adesão à DM diminuía em 30% o risco de desenvolver esta patologia (RR =0,70; IC95%: 0,61–0,80) [96].

Apesar deste possível efeito protetor da DM no risco de CG, o seu impacto no desenvolvimento e progressão de MIG ainda não está estabelecido. Existem, no entanto, alguns estudos relativamente ao papel de alguns grupos de alimentos ou micronutrientes específicos no risco de MIG. Como já mencionado o sal é um destes micronutrientes estudados sendo que o seu elevado consumo parece aumentar o risco de MIG. *Sung* e colaboradores estudaram a influencia da ingestão de vitamina C e vitamina E no risco de MIG e concluíram que tanto valores de ingestão de vitamina C superiores a 70 mg/dia como valores de ingestão de vitamina E superiores a 5 mg/dia se associavam a menor risco de MIG ((RR= 0,88; IC95%: 0,81–0,97) e (RR= 0,90; IC95%: 0,82–0,87) respetivamente) [103].

A nível de alimentos ou grupos alimentares, um estudo observou que um consumo de gordura superior a 8,5 porções diárias apresentava maior risco de MIG (OR= 2,52; IC95%: 1,28–4,94) enquanto que um consumo de vegetais superior a duas porções diárias reduziu o risco de desenvolver lesões pré-cancerígenas (OR= 0,52; IC95%: 0,27–0,99) [104]. Um outro estudo observou ainda que o consumo frequente de frutos oleaginosos (>= 1x/semana) se

associou a um menor risco de MIG (RR= 0,85; IC95%: 0,79–0,91) contudo esta associação foi apenas observada em homens [105].

A DM parece então desempenhar um papel protetor relativamente ao risco de CG, uma vez que promove um maior consumo de alimentos ricos em fibra e antioxidantes, diminuindo os danos causados pelo *stress* oxidativo, e limita o consumo de alimentos ricos em substâncias com potencial carcinogénico como sal, nitratos, nitritos, entre outros [94–96], no entanto, no que diz respeito ao papel deste padrão alimentar no risco de MIG, a evidência até ao momento é escassa, não sendo possível concluir o impacto da DM nesta lesão pré-cancerígena.

2. Objetivos

Este estudo teve como objetivo principal estudar a associação entre a presença e a severidade da MIG e a adesão à DM. Apresentou ainda como objetivos secundários:

- Compreender o impacto de outros fatores de risco como idade, história familiar de cancro gástrico, historial de infeção por *H. pylori* e uso de IBP na presença e severidade da MIG;
- Correlacionar parâmetros da composição corporal, como IMC, % massa gorda, gordura visceral e perímetro da cintura com a presença e severidade da MIG;
- Correlacionar a ingestão de grupos alimentares que influenciam o cancro gástrico como carne processada, fruta e citrinos, com a presença e severidade da MIG;
- Comparar a ingestão de fibra dietética, vitamina C, ácido fólico, ferro e sal, tendo em conta a presença e severidade da MIG, com a DRI destes micronutrientes;
- Estudar a associação entre a presença e severidade da MIG e fatores de estilo de vida como qualidade da dieta, hábitos alcoólicos, tabagismo e atividade física.

3. Material e Métodos

3.1 População em Estudo

Este estudo foi desenvolvido no âmbito do programa ONCORISCO da unidade de Avaliação de Risco e Diagnostico Precoce do Centro Clínico Champalimaud.

A amostra deste estudo transversal é composta por 273 indivíduos que foram submetidos a uma EDA de alta resolução com NBI, uma avaliação clínica e uma avaliação nutricional. Foram considerados como critérios de exclusão idade inferior a 18 anos,

antecedentes pessoais de doença oncológica e a presença de contraindicações para a realização de bioimpedância elétrica como indivíduos com pacemaker, gestantes ou qualquer limitação física que condicionasse a avaliação antropométrica.

3.2 Recolha de Dados

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Centro Clínico Champalimaud e a recolha de dados decorreu de julho de 2019 a maio de 2023 (Anexo 1)

Todos os participantes leram e assinaram previamente o consentimento informado. (Anexo 2).

Foram recolhidos dados clínicos como idade, antecedentes pessoais, antecedentes familiares de CG, historial de infeção por *H. pylori* e uso de IBP. Foram também recolhidos dados antropométricos e informações sobre estilo de vida como hábitos alimentares, atividade física, hábitos alcoólicos e tabagismo. Por fim recolheu-se também os resultados da EDA e da biópsia da mucosa gástrica.

3.2.1 Hábitos alimentares

Os hábitos alimentares foram avaliados através do questionário de frequência alimentar (QFA) validado para a população portuguesa elaborado por Lopes C, et al., do Serviço de Higiene e Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto [106,107].

Este questionário consiste em 86 alimentos de consumo frequente em Portugal e permitiu quantificar a ingestão e frequência de consumo de casa alimento. O consumo alimentar foi obtido através da multiplicação da frequência de consumo pela respetiva porção média padrão, em gramas, e por um fator de variação sazonal, no caso de alimentos sazonais. A conversão em nutrientes foi realizada recorrendo ao programa informático *Food Processor Plus* (ESHA Research, Salem, Oregon) com informação nutricional proveniente de tabelas de composição dos alimentos do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos da América, adaptada a alimentos tipicamente portugueses e informação da tabela de composição de alimentos portuguesa.

Para classificar a adesão à DM a ferramenta utilizada foi a PREvención com Dieta MEDiterránea (PREDIMED) sendo que esta é composta por 14 itens que avaliam a ingestão de alimentos incluídos na DM, como vegetais, fruta, peixe, leguminosas e frutos oleaginosos, e alimentos não incluídos na DM como carnes vermelhas e processadas,

refrigerantes e produtos de pastelaria [108]. É atribuído 1 ponto por cada item que o individuo cumpra, relativamente à DM podendo a pontuação final variar entre 0 e 14 pontos sendo que, quanto maior a pontuação maior a adesão à DM.

3.2.2 Atividade Física

O nível de atividade física foi classificado recorrendo ao questionários *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ) *short version* que avalia a intensidade, frequência e duração da atividade física bem como hábitos sedentários tendo em conta a frequência e duração de atividade física moderada e vigorosa e o tempo passado a caminhar e sentado [109,110]. Este questionário classifica a atividade física como baixa, moderada ou alta.

3.2.3 Estilo de Vida

De forma a conseguir classificar o estilo de vida dos participantes, recorreu-se ao *healthy lifestyle index* (HLI) constituído por parâmetros associados ao risco de cancro coloretal, mas que se associam também ao risco de CG [111]. Neste HLI foi atribuído 1 ponto por cada parâmetro, em que os participantes receberam 1 ponto se fossem não fumadores, se o seu consumo de álcool estivesse dentro das recomendações, se realizassem atividade física moderada/alta, se tivessem um IMC normoponderal e se tivessem uma dieta considerada de boa qualidade. Para este último parâmetro foram considerados o consumo de fruta e vegetais e a ingestão de lípidos sendo que a classificação de uma dieta de boa qualidade foi avaliada pelo consumo de fruta e vegetais, pelo menos 5 porções por dia, e/ou uma ingestão diária de lípidos que correspondesse a 30% ou menos do valor energético total. Contabilizando todos estes parâmetros, o score do HLI variou entre 0 a 5 pontos sendo que um score de 0 correspondeu a um estilo de vida não saudável e o score de 5 a um estilo de vida saudável.

3.2.4 Composição corporal

A composição corporal foi avaliada através de bioimpedância elétrica tendo sido utilizada a Tanita SC-330. Os parâmetros antropométricos recolhidos foram o peso, IMC, massa gorda (%), massa gorda (kg), massa muscular (kg) e gordura visceral. Foi ainda medido o perímetro da cintura com recurso a uma fita métrica.

3.2.5 Classificação endoscópica da mucosa

A mucosa gástrica foi avaliada através de EDA de alta resolução com NBI e posteriormente classificada de acordo com o sistema EGGIM sendo que os participantes foram classificados com MIG ligeira se a pontuação EGGIM fosse entre 1 e 3 pontos e MIG severa se a pontuação fosse igual ou superior a 4 pontos. Esta classificação foi posteriormente confirmada através dos resultados de anatomia patológica através da biópsia da mucosa gástrica tendo também sido avaliada a presença de *H. pylori*.

3.3. Análise Estatística

Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS versão 27.0 para Mac OS. Para a caracterização da amostra, utilizou-se a análise de frequências (n, (%)) para os dados qualitativos e o cálculo da média, desvio padrão, mínimo e máximo para os dados quantitativos. Os resultados foram considerados significativos ao nível de significância de 5%.

Para identificar os fatores de risco para a presença de MIG, recorreu-se à regressão logística binária, sendo considerados como regressores o género, a idade, história familiar de CG, historial de infeção por *H. pylori,* uso de IBP, hábitos tabágicos e alcoólicos, IMC, hábitos alimentares, atividade física, score do HLI e adesão à DM. O teste de Hosmer e Lemeshow permitiu avaliar se os modelos obtidos se ajustavam aos dados e a capacidade discriminativa dos modelos foi avaliada através da curva de ROC.

Para identificar os fatores de risco para a severidade da MIG recorreu-se à regressão ordinal considerando a função de ligação *"negative-log-log"* tendo sido considerados como regressores os mesmos fatores avaliados para a presença de MIG. Utilizou-se o teste de linhas paralelas para verificar os modelos obtidos.

Foram ainda realizados testes t para amostras independentes, após confirmação dos pressupostos de normalidade através do teste Kolmogorov-Smirnov, dado que n>50, ou o teste Mann-Whitney quando os pressupostos de normalidade não se verificaram, para comparar os scores de HLI e PREDIMED bem como parâmetros da composição corporal e ingestão alimentar entre os indivíduos diagnosticados com MIG e os indivíduos sem MIG.

4. Resultados

4.1 Caracterização da amostra

A amostra do presente estudo foi constituída por 273 participantes, 99 eram do sexo masculino (36,3%) e 174 do sexo feminino (63,7%). A média de idades foi de 57.6 ± 12,1 anos (min. 18, máx. 83). Verificou-se que 48% (n=131) dos participantes não apresentavam MIG e 52% (n=142) apresentavam MIG. Considerando os participantes com MIG, identificou-se que 62% (n=88) foram diagnosticados com MIG ligeira e 38% (n=54) apresentavam uma MIG severa (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação da MIG quanto à presença e severidade.

	n (%)
Sem metaplasia	131 (48)
Com metaplasia	142 (52)
Metaplasia ligeira (EGGIM < 4 pontos)	88 (62)
Metaplasia severa (EGGIM ≥ 4 pontos)	54 (38)

4.2 Fatores de risco para a presença de MIG

Neste estudo, a idade e o historial de *H. pylori* foram identificados como fatores de risco significativos para a presença de MIG enquanto que a história familiar de CG foi considerada como fator de risco marginalmente significativo (Tabela 2). No caso da idade, os resultados indicam que por cada ano de idade, há um aumento do risco de ter MIG de 6% (OR: 1,06; IC 95%: 1,03-1,09). Já o historial de infeção por *H. pylori* parece aumentar aproximadamente três vezes o risco de ter MIG (OR: 2,82; IC 95%: 1,57-5,08). Em relação ao historial familiar de CG, os dados mostram que ter parentes de primeiro grau com CG duplica o risco de desenvolver MIG se se considerar um intervalo de confiança de 90% (OR: 2,03; IC 95%: 0,93-4,42; p=0,075).

Foi também possível observar que alguns fatores parecem estar associados ao aumento do risco de MIG, contudo não de uma forma significativa como é o caso de ser do sexo masculino (OR: 1,29; IC 95%: 0,70-2,39), tomar IBP (OR: 1,16; IC 95%: 0,62-2,19) e ter hábitos tabágicos (OR: 1,27; IC 95%: 0,60-2,71) (Tabela 2). Os dados mostram ainda que alguns fatores podem apresentar um efeito protetor em relação à MIG, mas novamente os

resultados não foram significativos, como é o caso de uma ingestão de fibra dietética igual ou superior a 25g/dia (OR: 0,74; IC 95%: 0,35-1,54) e o cumprimento das DRI's de folato (OR: 0,72; IC 95%: 0,35-1,50), ferro (OR: 0,55; IC 95%: 0,20-1,46) e sódio (OR: 0,75; IC 95%: 0,37-1,52) (Tabela 2).

Tabela 2: Associações entre potenciais fatores de risco e a presença de MIG

	p	OR (IC 95%)
Idade	0,000	1,06 (1,03 - 1,09)
Historial *H. pylori*	0,001	2,82 (1,57 - 5,08)
História familiar	0,075	2,03 (0,93 - 4,42)
Género Masculino	NS	1,29 (0,70 - 2,39)
Uso de IBP	NS	1,16 (0,62 - 2,19)
Hábitos Tabágicos	NS	1,27 (0,60 - 2,71)
Hábitos Alcoólicos acima das recomendações[1]	NS	0,94 (0,50 – 1,90)
Baixa Adesão DM	NS	0,98 (0,31 – 3,02)
Fibra ≥ 25g/dia	NS	0,74 (0,35 - 1,54)
Cumprimento DRI Folato	NS	0,72 (0,35 - 1,50)
Cumprimento DRI Ferro	NS	0,55 (0,20 - 1,46)
Cumprimento DRI Sódio	NS	0,75 (0,37 - 1,52)

[1] De acordo com as recomendações da DGS

4.3 Fatores de risco para a severidade de MIG

Em relação à severidade de MIG, a idade, o historial de infeção por *H. pylori* e a história familiar de CG foram identificados como fatores de risco significativos enquanto que o ferro, mais concretamente o não cumprimento da DRI deste micronutriente, foi considerado como um fator de risco marginalmente significativo (Tabela 3). No caso da idade, os resultados indicam que por cada ano de idade, há um aumento do risco de apresentar uma maior severidade de MIG na ordem dos 5% (OR: 1,05; IC 95%: 1,03-1,07; p=0,000). A infeção por *H. pylori,* ou neste caso a ausência de historial de infeção parece, de forma clara, constituir um efeito protetor para a presença de MIG mais severa (OR: 0,47; IC 95%: 0,32-0,68; p=0,000). No que concerne à história familiar de CG, os dados mostram que a ausência de parentes de primeiro grau com CG é um fator protetor para o desenvolvimento de MIG mais severa (OR: 0,56; IC 95%: 0,36-0,87; p=0,008). Relativamente ao ferro, uma ingestão inferior à DRI deste micronutriente parece tendencialmente

apresentar-se como um fator de risco para MIG severa, contudo, os dados só são significativos considerando um intervalo de confiança de 90% (OR: 1,74; IC 95%: 0,92-3,29; p=0,083).

Tal como se observou na presença de MIG, também para a severidade é possível observar que alguns fatores aumentaram ou diminuíram o risco de MIG severa, no entanto, os resultados não foram estatisticamente significativos. Ser do sexo feminino (OR: 0,85; IC 95%: 0,58-1,25) e a ausência de toma de IBP (OR: 0,86; IC 95%: 0,58-1,28) parecem ter algum efeito protetor enquanto que uma baixa adesão à DM (OR: 1,17; IC 95%: 0,57-2,43), uma ingestão de fibra dietética inferior a 25g/dia (OR: 1,16; IC 95%: 0,71-1,87) e o não cumprimento das DRI de folato (OR: 1,15; IC 95%: 0,72-1,83) e sódio (OR: 1,25; IC 95%: 0,78-2,00) parecem tendencialmente aumentar o risco de severidade da MIG (Tabela 3).

Tabela 3: Associações entre potenciais fatores de risco e a severidade de MIG

	p	**OR (IC 95%)**
Idade	0,000	1,05 (1,03 - 1,07)
Ausência de Historial *H. pylori*	0,000	0,47 (0,32 – 0,68)
Ausência de História familiar	0,008	0,56 (0,36 – 0,87)
Género Feminino	NS	0,85 (0,58 – 1,25)
Ausência de IBP	NS	0,86 (0,58 – 1,28)
Ausência de Hábitos Tabágicos	NS	0,96 (0,47 – 1,98)
Hábitos Alcoólicos dentro das recomendações[1]	NS	0,95 (0,50 – 1,80)
Baixa Adesão DM	NS	1,17 (0,57 – 2,43)
Fibra < 25g/dia	NS	1,16 (0,71 - 1,87)
Incumprimento DRI Folato	NS	1,15 (0,72 - 1,83)
Incumprimento DRI Ferro	0,083	1,74 (0,92 – 3,29)
Incumprimento DRI Sódio	NS	1,25 (0,78 – 2,00)

[1] De acordo com as recomendações da DGS

4.4 Composição Corporal

Os dados antropométricos, como peso, IMC, massa gorda, massa muscular, gordura visceral e perímetro da cintura, dos participantes com ou sem MIG estão apresentados na tabela 4. Apenas a massa muscular se apresentou significativamente diferente entre os grupos com a massa muscular do grupo sem metaplasia a reportar valores médios superiores ao grupo com metaplasia (p=0,013), contudo, esta não foi considerada como um

fator associado à presença ou severidade de MIG. Em relação ao IMC, aproximadamente metade dos indivíduos com MIG (46,5%) apresentaram valores de IMC superiores a 25kg/m^2 sendo que 33,1% foram considerados como tendo excesso de peso e 13,4% encontravam-se com valores de IMC da classe de obesidade (Tabela 5), no entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos e o IMC não foi considerado um fator de risco para a presença ou severidade de MIG. No que respeita ao perímetro da cintura mais de metade dos indivíduos com MIG (67,6%) apresentava valores associados a um maior risco cardiometabólico sendo que que 38% tinham valores de perímetro de cintura associados a um risco cardiometabólico muito elevado (Tabela 5), mas novamente e apesar disto, o perímetro da cintura não diferiu significativamente entre grupos e não foi associado ao risco de presença ou severidade de MIG.

Tabela 4: Valores antropométricos médios dos participantes sem e com MIG.

	Sem Metaplasia*	**Com Metaplasia ***	**p**
Peso (kg)	71,84 ± 13,73	68,93 ± 14,05	NS
IMC (kg/m^2)	25,29 ± 3,82	25,09 ± 3,95	NS
Massa Gorda (kg)	22,01 ± 7,27	21,18 ± 7,06	NS
Massa Muscular (kg)	47,55 ± 10,27	45,19 ± 10,05	0,013
Gordura Visceral	8,51 ± 3,87	9,22 ± 4,16	NS
PC (cm)	90,46 ± 12,72	89,93 ± 12,79	NS

* (média ± d.p)

Tabela 5: Classificações antropométricas de acordo com a presença e severidade de MIG.

		Sem Metaplasia (n (%))	**Com Metaplasia (n (%))**	**Metaplasia Ligeira (n (%))**	**Metaplasia Severa (n (%))**
IMC	**Baixo peso**	3 (2,3)	6 (4,2)	6 (6,8)	0 (0)
	Normoponderal	63 (48,1)	70 (49,3)	40 (45,5)	30 (55,6)
	Excesso de peso	53 (40,5)	47 (33,1)	30 (34,1)	17 (31,5)
	Obesidade	12 (9,2)	19 (13,4)	12 (13,6)	7 (13)
PC	**Sem risco**	36 (27,5)	46 (32,4)	30 (34,1)	16 (29,6)
	Risco elevado	40 (30,5)	42 (29,6)	22 (25)	20 (37)
	Risco muito elevado	55 (42)	54 (38)	36 (40,9)	18 (33,3)
GV	**1-12**	108 (82,4)	116 (81,7)	72 (81,8)	44 (81,5)
	≥ 13	23 (17,6)	26 (18,3)	16 (18,2)	10 (18,5)

4.5 Adesão à DM

No que diz respeito ao nível de adesão à DM, na presente amostra, 7% dos indivíduos com MIG apresentaram uma baixa adesão, 69% uma adesão moderada e 24% uma adesão alta (Tabela 6). A nível de score total no PREDIMED, o grupo com MIG severa apresentou valores de mínimo e máximo inferiores aos restantes grupos, contudo, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos quando comparadas as médias dos scores (Tabela 6). Como visto anteriormente a adesão à DM não foi associada de forma significativa ao risco de presença ou severidade de MIG, no entanto, uma baixa adesão à DM, em comparação com indivíduos com uma adesão moderada/alta à DM, parece tendencialmente aumentar o risco de desenvolver MIG de maior severidade (OR: 1,17; IC 95%: 0,57 – 2,43) (Tabela 3).

Tabela 6: Avaliação da adesão à DM de acordo com a presença e severidade de MIG.

		Sem Metaplasia (n (%))	**Com Metaplasia (n (%))**		
				Metaplasia Ligeira (n (%))	**Metaplasia Severa (n (%))**
Adesão DM	**Baixa (0 – 5 pontos)**	8 (6,1)	10 (7)	6 (6,8)	4 (7,4)
	Moderada (6 – 9 pontos)	91 (69,5)	98 (69)	61 (69,3)	37 (68,5)
	Alta (≥ 10 pontos)	31 (24,4)	34 (24)	21 (23,9)	13 (24,1)
		Sem Metaplasia	**Com Metaplasia**		
				Metaplasia Ligeira	**Metaplasia Severa**
Score PREDIMED	**Média ± D.P**	8,26 ± 1,85	8,13 ± 1,80	8,14 ± 1,77	8,13 ± 1,86
	Min. – Máx.	3 - 13	2 - 12	4 - 12	2 - 11

4.6 Estilo de Vida

O estilo de vida foi avaliado através do HLI que compreende parâmetros como IMC, dieta, álcool, tabaco e atividade física. Tanto o score final do HLI como estes parâmetros que o constituem, não foram associados de forma significativa à presença ou severidade de MIG. Para o IMC, e como visto anteriormente, 46,5% dos indivíduos com MIG apresentaram valores de IMC superiores a 25kg/m^2, contudo este não foi associado de forma significativa à presença ou severidade de MIG. No que diz respeito à dieta, e seguindo os critérios

definidos para o HLI utilizado, 70% dos indivíduos com MIG foram considerados como tendo uma dieta de baixa qualidade (Tabela 7), no entanto, não foram encontradas diferenças entre o grupo de indivíduos com MIG e sem MIG. Relativamente ao consumo de álcool, 20% dos indivíduos com MIG apresentavam um consumo superior aos valores recomendados pela Direção Geral de Saúde (DGS) e a média de consumo de álcool nos indivíduos com MIG foi superior à dos indivíduos sem MIG (Tabela 7), apesar disto esta diferença não foi significativa e como já mencionado, o álcool não se associou à presença ou severidade de MIG. Quanto aos hábitos tabágicos, apesar de a maioria dos indivíduos com MIG ter sido considerado "não fumador", a média das unidades maço-ano (UMA) foi superior, mas não de forma significativa, neste grupo em comparação com indivíduos sem MIG e cerca de 24% dos indivíduos com MIG severa e 25% dos indivíduos com MIG ligeira apresentaram valores superiores a 20 UMA sendo que no grupo sem metaplasia apenas se observaram estes valores em 15% dos indivíduos (Tabela 7). Por fim, no que diz respeito à atividade física, cerca de 50% dos indivíduos com MIG apresentou um nível baixo de atividade física e apenas em 9% dos indivíduos com MIG se observou um nível alto de atividade física (Tabela 7), contudo, este parâmetro não se associou à presença ou severidade de MIG.

Tabela 7: Avaliação dos fatores de estilo de vida de acordo com a presença e severidade de MIG.

		Sem Metaplasia (n (%))	**Com Metaplasia (n (%))**		
				Metaplasia Ligeira (n (%))	**Metaplasia Severa** (n (%))
Dieta [1]	**Baixa qualidade**	96 (73,3)	100 (70,4)	63 (71,6)	37 (68,5)
	Boa qualidade	35 (26,7)	42 (29,6)	25 (28,4)	17 (31,5)
Álcool [2]	**Dentro das recomendações**	108 (82,4)	113 (79,6)	70 (79,5)	43 (79,6)
	Acima das recomendações	23 (17,6)	29 (20,4)	18 (20,5)	11 (20,4)
Tabaco	**Não fumadores**	108 (82,4)	125 (88)	78 (88,6)	47 (87)
	Fumadores	23 (17,6)	17 (12)	10 (11,4)	7 (13)
	UMA < 20	79 (84,9)	75 (75)	47 (74,6)	28 (75,7)
	UMA ≥ 20	14 (15,1)	25 (25)	16 (25,4)	9 (24,3)
Atividade Física [3]	**Baixa**	74 (56,5)	69 (48,6)	40 (45,5)	29 (53,7)
	Moderada	49 (37,4)	60 (42,3)	38 (43,2)	22 (40,7)

	Alta	8 (6,1)	13 (9,2)	10 (11,4)	3 (5,6)
		Sem Metaplasia*	**Com Metaplasia ***		
				Metaplasia Ligeira*	**Metaplasia Severa***
Álcool		6,46 ± 8,71	7,33 ± 10,55	6,70 ± 9,50	8,37 ± 12,08
UMA		7,17 ± 13,98	11,78 ± 18,45	10,95 ± 17,67	13,20 ± 19,85

4.7 Ingestão Alimentar

Como é possível observar na tabela 8, a ingestão de certos grupos alimentares associados ao CG, nomeadamente carnes processadas, carnes vermelhas, fruta e citrinos, não diferiu significativamente entre os indivíduos sem MIG e com MIG e estes grupos alimentares não se associaram à presença ou severidade de MIG. Em relação à fibra dietética ambos os grupos apresentaram ingestões médias superiores à recomendação da OMS de 25g/dia [112] sendo que o grupo sem MIG apresentou uma ingestão ligeiramente superior, contudo sem significância estatisticamente. No que respeita à ingestão de micronutrientes, mais concretamente vitamina C, folato, ferro e sódio, o grupo sem MIG apresentou uma ingestão superior de todos estes em comparação com o grupo com MIG, não sendo essas diferenças estatisticamente significativas. No caso do folato observou uma diferença marginalmente significativa na sua ingestão entre os dois grupos (p=0,087). Para o sódio, apesar de no grupo sem MIG se observar valores de ingestão superiores, ambos os grupos apresentavam valores médios de ingestão superiores às recomendações para este micronutriente.

Tabela 8: Ingestão alimentar e nutricional média dos participantes sem e com MIG.

	Sem Metaplasia*	**Com Metaplasia***	**p**
Carnes processadas (g/dia)	6,88 ± 8,31	6,11 ± 0,03	NS
Carnes vermelhas e processadas (g/dia)	47,95 ± 40,19	41,60 ± 34,81	NS
Fruta total (g/dia)	377,82 ± 254,60	370,18 ± 186,42	NS
Ingestão citrinos (g/dia)	71,71 ± 91,50	63,96 ± 77,69	NS
Vitamina C (mg/dia)	181,72 ± 90,72	168,76 ± 75,27	NS
Fibra (g/dia)	29,92 ± 10,44	27,65 ± 9,77	NS
Folato (ug/dia)	387,33 ± 155,40	354,81 ± 133,59	0,087
Ferro (mg/dia)	16,19 ± 5,86	15,10 ± 5,26	NS
Sódio [1] (mg/dia)	2004,33 ± 801,25	1943,17 ± 836,13	NS

Sódio [2] (mg/dia)	3420,41 ± 1237,13	3334,94 ± 1136,40	NS

[1] Sódio intrínseco

[2] Estimativa do sódio intrínseco aos alimentos + sódio adicionado

* (média ± d.p)

5. Discussão

O principal objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre a DM e a presença e severidade de MIG. Os dados obtidos na presente amostra não revelaram uma associação significativa entre estes parâmetros, no entanto, quando comparada com uma adesão à DM moderada/alta, uma baixa adesão à DM parece tendencialmente aumentar o risco de desenvolver MIG mais severa. Até ao momento nenhum outro estudo investigou o impacto da DM na MIG, contudo, vários estudos apontam para a DM como um padrão alimentar com efeito protetor no desenvolvimento de CG, muito provavelmente devido ao elevado consumo de hortofrutícolas e baixo consumo de carne que predomina neste padrão alimentar [94,95,100,101,113].

No presente estudo foram também estudadas outras características da amostra e as suas potenciais associações com a presença e severidade de MIG sendo que a idade foi considerada como um fator de risco significativo tanto para a presença como para a severidade de MIG. Este resultado vai de encontro ao já observado noutros estudos que concluem que com o avanço da idade, o risco de MIG aumenta bem como a sua severidade [34,35,114]. A MIG está associada a um processo de carcinogénese da mucosa gástrica pelo que quanto maior o tempo de vida/idade, maior o risco de MIG pelo aumento da probabilidade de exposição a fatores de risco associados ao desenvolvimento e progressão de MIG [35,114].

Também o historial de infeção por *H. pylori* foi associado de forma significativa à presença e severidade de MIG neste estudo. Na presente amostra, o historial de infeção por esta bactéria aumentou aproximadamente três vezes o risco de desenvolver MIG. Este resultado vai de encontro ao esperado e publicado na literatura uma vez que a infeção por *H. pylori* é considerada o fator principal para o desenvolvimento desta lesão e da sua progressão para CG [22,115].

Já a história familiar de CG foi considerada um fator de risco marginalmente significativo no caso da presença de MIG e um fator de risco significativo para a severidade de MIG. Mais uma vez estes resultados vão de encontro ao publicado por outros autores que concluem que a história familiar de CG aumenta o risco de desenvolver MIG [20,115]. Esta associação pode ser explicada não só por fatores hereditários, mas também pelo facto de

que os agregados familiares estarem tendencialmente expostos aos mesmos fatores de risco particularmente a infeção por *H. pylori* [116,117].

Outras características da amostra parecem potencialmente aumentar o risco da presença e severidade de MIG, contudo, os resultados não são considerados estatisticamente significativos. É o caso do género, em que indivíduos do sexo masculino parecem apresentar um maior risco de desenvolver esta lesão tendo sido esta associação também observada noutros estudos [33,114], e o caso do uso de IBP sendo que a toma deste tipo de fármacos parece aumentar o risco de MIG com estudos recentes a reportarem resultados semelhantes [50,118] contudo uma revisão sistemática e metanálise recente não encontrou uma associação significativa entre o uso de IBP e o desenvolvimento de lesões pré-cancerígenas [119].

A nível de composição corporal, nenhum parâmetro foi associado de forma significativa à presença ou severidade de MIG. Aproximadamente metade dos indivíduos com MIG (46,5%) apresentaram valores de IMC superiores a 25kg/m^2, sendo que 33,1% foram considerados como tendo excesso de peso e 13,4% encontravam-se com valores de IMC da classe de obesidade, e mais de metade dos indivíduos com MIG (67,6%) apresentava valores de perímetro da cintura associados a um maior risco cardiometabólico sendo que que 38% tinham valores associados a um risco cardiometabólico muito elevado, contudo, estes parâmetros não diferiram de forma significativa do grupo sem MIG. A associação entre a composição corporal e MIG, até ao momento, não foi extensamente estudada, não existindo evidência robusta sobre este assunto, contudo, um estudo de Kim et al. observou uma associação significativa entre obesidade e a incidência de MIG [75]. Além disto, o relatório do WCRF e AICR conclui que o excesso de gordura corporal, medido através IMC, está associado a um maior risco de CGC [59,76] e uma revisão sistemática e metanálise observou que o perímetro da cintura se associava positivamente ao risco de CGC [76] .

Relativamente ao estilo de vida e mais concretamente a nível de consumo de álcool, cerca de 20% dos indivíduos com MIG apresentavam um consumo de álcool superior às recomendações da DGS e a média de consumo de álcool nos indivíduos com MIG foi superior à dos indivíduos sem MIG, apesar disto esta diferença não foi significativa e o álcool não se associou à presença ou severidade de MIG. A evidência sobre o impacto do álcool no desenvolvimento e progressão de MIG ainda é escassa e até contraditória com Kim et al. a reportar que a ingestão de álcool, mesmo em quantidades baixas, aumenta significativamente o risco de MIG [62] e Holmes et al. a não observar qualquer associação

entre o consumo e o tipo de álcool e o risco de MIG [63]. Segundo o relatório do WCRF e AICR, o consumo excessivo de álcool está associado a maior risco de CG [59], contudo, os valores de ingestão de álcool para os quais o risco de CG se torna significativo são superiores aos valores recomendados pela DGS, que como já mencionado foram os valores utilizados para os cut-off no presente estudo, o que pode explicar a ausência de resultados significativos nesta amostra.

A nível de hábitos tabágicos, a grande maioria da presente amostra foi classificada como não fumador. Foram ainda recolhidos dados sobre as UMA dos indivíduos sendo que diversos estudos reportam que UMA ≥ 20 está associado a um aumento de risco de CG [49,120,121] e um estudo recente de Thrift et al. observou que fumadores apresentavam um risco aumentado de MIG e que a nível de UMA o risco se tornava significativo se UMA ≥ 15 [46]. No presente estudo foi possível recolher informações relativamente às UMA de 193 dos 273 indivíduos da amostra sendo que 25% dos indivíduos com MIG apresentavam UMA ≥ 20 em comparação com 15% dos indivíduos sem MIG. Apesar disto, e em semelhança ao álcool, o tabaco não foi associado de forma significativa à presença ou severidade de MIG. O facto de os indivíduos terem sido classificados apenas como "não fumadores" ou "fumadores" e não existir a distinção entre "nunca fumou" e "ex-fumador" pode ser uma das razões para a ausência de associação entre o tabaco e MIG.

Aproximadamente 50% dos indivíduos com MIG apresentavam níveis de atividade física baixa, contudo, esta não foi associada de forma significativa ao aumento de risco desta lesão pré-cancerígena. A literatura relativamente ao impacto da atividade física no desenvolvido de MIG é escassa senão praticamente nula e o relatório do WCRF e AICR não considera a atividade física como fator de risco para o CG indo os resultados do presente estudo de encontro com esta evidência [59].

Por fim a nível de hábitos alimentares e ingestão nutricional, como mencionado anteriormente a DM não foi associada de forma significativa a presença ou severidade de MIG. Foram analisados diferentes grupos alimentares associados ao risco de CG nomeadamente carnes processadas, carnes vermelhas, fruta e citrinos sendo que o consumo médio de todos estes foi superior no grupo sem MIG, contudo, as diferenças não foram significativas e nenhum destes grupos alimentares se associou de forma significativa ao risco de MIG. Existem poucos estudos que avaliem o impacto da dieta e determinados grupos alimentares no desenvolvimento e progressão de MIG e os resultados não são consistentes. Russo et al. observou um potencial efeito protetor de fruta e vegetais no

desenvolvimento de MIG, mas os resultados não foram significativos ao contrário da manteiga que foi considerada um fator de risco significativo para MIG [122]. Também Taborda et al. reportou uma maior frequência de consumo de frutas e vegetais no grupo sem MIG e um maior consumo de alimentos fumados no grupo com MIG [123]. Por fim Yepez et al. demonstraram que o consumo de duas porções de vegetais por dia diminui significativamente o risco de lesões pré-cancerígenas na mucosa gástrica enquanto que o elevado consumo de gordura aumentou o risco destas lesões [104].

No caso da fibra dietética, no presente estudo, um consumo igual ou superior a 25g/dia parece ter tendencialmente um efeito protetor tanto para a presença como para a severidade de MIG, sendo que o grupo sem MIG apresentou uma ingestão média de fibra superior ao grupo com MIG, contudo, os resultados não são significativos. Apesar de não existir evidência forte acerca do impacto da ingestão de fibra no desenvolvimento de MIG, esta tem sido associada a um menor risco de CG. Estudos reportam que o efeito protetor poderá estar associado a um potencial efeito na redução da concentração de nitritos a nível gástrico prevenindo a formação de nitrosaminas carcinogénicas [124,125]. Para além disto uma ingestão de fibra está normalmente associada a um consumo regular de fruta e vegetais que, como já anteriormente mencionado, desempenham um papel protetor no desenvolvimento de CG.

Relativamente aos micronutrientes, no caso da vitamina C, o seu consumo médio foi superior no grupo sem MIG, no entanto, esta diferença não foi significativa e não se observou qualquer associação entre esta vitamina e a presença ou severidade de MIG. Um estudo recente de Park et al. observou que consumos de vitamina C superiores a 70mg/dia diminuíam significativamente o risco de MIG devido à sua função antioxidante [103]. No presente estudo não foi avaliada a associação entre o consumo de vitamina C e o risco de MIG, mas sim a potencial associação entre o cumprimento, ou não, das DRI desta vitamina, o que pode explicar a disparidade nos resultados. No caso do folato, o cumprimento da sua DRI parece ter um efeito tendencialmente protetor tanto para a presença como para a severidade de MIG, contudo, os resultados não são significativos. A ingestão média de folato no grupo com MIG foi inferior à DRI e marginalmente inferior aos indivíduos sem MIG. Apesar da associação entre folato e o desenvolvimento de MIG ainda não estar muito estudada, uma metanálise recente reportou que a suplementação de 20-30mg/dia de acido fólico durante 3 a 6 meses tem um efeito benéfico no tratamento de lesões pré-cancerígenas [126]. Uma outra metanálise de Liu et al. observou que uma maior ingestão de

folato diminuiu significativamente o risco de CG [127]. Uma baixa ingestão de folato e o não cumprimento da DRI pode originar baixos níveis séricos deste micronutriente o que pode aumentar o risco de cancro. Isto porque o folato desempenha um papel importante na síntese e metilação do ADN e o seu défice pode resultar em danos no ADN e alterações nos genes supressores de tumor promovendo assim a carcinogénese [126,128,129]. Relativamente ao ferro, a sua ingestão média foi também superior no grupo sem MIG, no entanto a diferença para o grupo com MIG não foi significativa. O cumprimento da DRI deste micronutriente parece ter um efeito tendencialmente protetor no risco de MIG, contudo, mais uma vez os resultados observados não são significativos. Já no que diz respeito à severidade de MIG, uma ingestão inferior à DRI de ferro constituiu um fator de risco marginalmente significativo para a presença de uma MIG mais extensa. Esta possível associação entre o ferro e a progressão e desenvolvimento de MIG ainda não foi devidamente estudada, no entanto, dois estudos recentes observaram que indivíduos com ingestão de ferro mais elevada apresentavam um menor risco de CG [130,131]. Este papel protetor é apenas observado quando se fala de ferro total uma vez que quando se estuda esta associação a nível de ferro heme e ferro não heme o efeito protetor não se verifica e até existem estudos que reportam um aumento do risco de CG associado ao ferro do tipo heme [132]. O envolvimento do ferro no processo de carcinogénese ainda não é claro, por um lado o défice deste micronutriente pode resultar num aumento do stress oxidativo e danos do ADN promovendo assim a carcinogénese [131,133], para além disto, parece existir uma relação entre o défice de ferro e a infeção por *H. pylori* com estudos a reportar uma maior prevalência deste défice em indivíduos com esta infeção e que por sua vez este défice aumenta a atividade da bactéria [134,135]. Por outro lado, a ingestão de ferro em excesso e o ferro do tipo heme parecem também aumentar o risco de CG através da produção de espécies reativas de oxigénio e nitrosaminas respetivamente [130,132]. Por fim, no caso do sódio, o cumprimento da sua DRI parece ter um efeito protetor a nível da presença de MIG enquanto que uma ingestão superior à sua DRI parece aumentar o risco da severidade de MIG, porém os resultados não foram estatisticamente significativos. Quanto à ingestão média não foram observadas diferenças significativas entre o grupo sem e com MIG apesar de a média ingerida ser ligeiramente superior no grupo sem MIG tanto para o sódio intrínseco dos alimentos como para o sódio intrínseco dos alimentos mais a estimativa de sódio de adição na confeção. É importante referir que que os dados sobre a ingestão de sódio foram obtidos através do QFA, sendo o valor de sódio de adição baseado numa estimativa não sendo esta

metodologia a mais rigorosa no que toca a avaliação de ingestão de sódio em comparação, por exemplo, a avaliação de excreção de sódio na urina de 24 horas. Uma revisão sistemática que avaliou o impacto da ingestão de sal na MIG reportou que devido a heterogeneidade entre estudos, principalmente a nível de metodologia, não foi possível retirar conclusões claras acerca desta associação sendo necessários mais estudos neste tema [68].

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente a nível de metodologia, a recolha de hábitos alimentares foi feita recorrendo a um QFA que apesar de validado e prático, o seu preenchimento é apenas relativo à ingestão no último ano e depende da memória e subjetividade do participante. Adicionalmente, embora o QFA aplicado ser extenso e incluir 86 alimentos, não inclui todos os alimentos, não permitindo a quantificação do consumo de alimentos não contemplados no QFA. Para além disso, a amostra, apesar de já ter alguma dimensão, não é suficientemente grande para permitir aferir associações entre o padrão alimentar e a presença e severidade de MIG. Por fim, certos participantes com MIG, no momento da inclusão no estudo, já tinham conhecimento da presença da lesão pré-maligna, e poderão ter alterado os seus hábitos alimentares com o intuito de prevenir o desenvolvimento de CG. Assim, as limitações apresentadas são barreiras à identificação do impacto dos fatores associados ao desenvolvimento e progressão de MIG.

6. Considerações Finais

O presente estudo teve com um dos seus objetivos investigar a associação entre a adesão à DM e a presença e severidade de MIG. Os resultados revelaram uma possível associação entre a adesão da DM e a MIG, considerando que indivíduos com baixa adesão a este padrão apresentaram um risco aumentado de desenvolver MIG severa ($p>0,05$). Observou-se que a ingestão de ferro inferior à DRI aumentou o risco de desenvolver MIG severa e que a ingestão de folato no grupo com MIG foi inferior à DRI e ao grupo sem lesão. Estes resultados apontam para a necessidade de monitorização do consumo destes micronutrientes e os seus níveis séricos já que os seus défices podem ter impacto na progressão de MIG e promover a carcinogénese.

Para além disto confirmou-se que a idade, história de infeção por *H. pylori* e história familiar de CG são fatores de risco para a presença e severidade de MIG o que vem realçar a importância da erradicação de *H. pylori* e do encaminhamento de indivíduos mais idosos ou com antecedentes familiares para o rastreio de forma a existir uma deteção e diagnostico

precoce de MIG e que após este diagnostico se atue a nível de vigilância e a nível de modificação de hábitos de estilo de vida e alimentares, por forma a evitar a progressão desta lesão.

Por fim constatou-se uma grande disparidade de resultados nos estudos que abordam esta temática, não permitindo uma evidência robusta das associações em estudo, pelo que se considera que são necessários mais estudos, de elevada qualidade metodologia, que permitam identificar fatores de risco e fatores protetores para o desenvolvimento e progressão de MIG uma vez que impossibilitar o avanço desta lesão pré-cancerígena consiste numa estratégia de prevenção primária e pode resultar numa diminuição de casos de CG.

7. Referências bibliográficas

1. WHO. Cancer [Internet]. [cited 2022 Oct 12]. Available from: www.who.int/topics/cancer/en/
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209–49.
3. International Agency for Research on Cancer. Portugal Source: Globocan Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site. 2021.
4. INE. Causas de Morte - 2020.
5. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. Cancer. 2021 Aug 15;127(16):3029–30.
6. Morgan E, Arnold M, Constanza Camargo M, Gini A, Kunzmann AT, Matsuda T, et al. The current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020−40: A population-based modelling study. EClinicalMedicine [Internet]. 2022;47:101404. Available from: https://doi.org/10.1016/j.
7. Seeneevassen L, Bessède E, Mégraud F, Lehours P, Dubus P, Varon C. Gastric cancer: Advances in carcinogenesis research and new therapeutic strategies. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2021.
8. Correa P. Gastric Cancer. Overview. Vol. 42, Gastroenterology Clinics of North America. 2013. p. 211–7.
9. Kohoutova D, Banks M, Bures J. Advances in the aetiology & endoscopic detection and management of early gastric cancer. Vol. 13, Cancers. MDPI; 2021.
10. Korivi BR, Faria S, Aly A, Sun J, Patnana M, Jensen CT, et al. Intestinal and diffuse gastric cancer: a retrospective study comparing primary sites. Clin Imaging. 2019 Jul 1;56:33–40.
11. Eusebi LH, Telese A, Marasco G, Bazzoli F, Zagari RM. Gastric cancer prevention strategies: A global perspective. Vol. 35, Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). Blackwell Publishing; 2020. p. 1495–502.
12. Abengozar R, Sharma A, Sharma R. Gastric cancer: Lessons learned from high-incidence geographic regions. Vol. 12, Journal of Gastrointestinal Oncology. AME Publishing Company; 2021. p. S350–60.

13. den Hoed CM, Kuipers EJ. Gastric Cancer: How Can We Reduce the Incidence of this Disease? Vol. 18, Current Gastroenterology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2016. p. 1–8.
14. Jonaitis P, Kupcinskas L, Kupcinskas J. Molecular alterations in gastric intestinal metaplasia. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
15. Correa P, Piazuelo MB, Wilson KT. Pathology of gastric intestinal metaplasia: Clinical implications. Vol. 105, American Journal of Gastroenterology. 2010. p. 493–8.
16. Altayar O, Davitkov P, Shah SC, Gawron AJ, Morgan DR, Turner K, et al. AGA Technical Review on Gastric Intestinal Metaplasia—Epidemiology and Risk Factors. Gastroenterology. 2020 Feb 1;158(3):732-744.e16.
17. Shah SC, Gawron AJ, Mustafa RA, Piazuelo MB. Histologic Subtyping of Gastric Intestinal Metaplasia: Overview and Considerations for Clinical Practice. Gastroenterology. 2020 Feb 1;158(3):745–50.
18. Du S, Yang Y, Fang S, Guo S, Xu C, Zhang P, et al. Gastric Cancer Risk of Intestinal Metaplasia Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. Clin Transl Gastroenterol. 2021 Oct 1;12(10):e00402.
19. Wei N, Zhou M, Lei S, Zhong Z, Shi R. A meta-analysis and systematic review on subtypes of gastric intestinal metaplasia and neoplasia risk. Vol. 21, Cancer Cell International. BioMed Central Ltd; 2021.
20. Huang RJ, Choi AY, Truong CD, Yeh MM, Hwang JH. Diagnosis and management of gastric intestinal metaplasia: Current status and future directions. Vol. 13, Gut and Liver. Editorial Office of Gut and Liver; 2019. p. 596–603.
21. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Lage J, Abrantes D, Coimbra M, Esposito G, et al. A multicenter prospective study of the real-time use of narrow-band imaging in the diagnosis of premalignant gastric conditions and lesions. Endoscopy. 2016 Jun 9;48(08):723–30.
22. Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. Endoscopy. 2019;51(4):365–88.
23. Song H, Ekheden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: Observational cohort study in a low risk Western population. BMJ (Online). 2015 Jul 27;351.
24. Shichijo S, Hirata Y, Niikura R, Hayakawa Y, Yamada A, Ushiku T, et al. Histologic intestinal metaplasia and endoscopic atrophy are predictors of gastric cancer development after Helicobacter pylori eradication. Gastrointest Endosc. 2016;84(4):618–24.
25. Rakici H, Uyanik E, Rakici I, Polat H, Akdogan R, Aydin G, et al. Gastric intestinal metaplasia: Long-term follow-up results. Niger J Clin Pract. 2022 Mar 1;25(3):315–24.
26. Liu KSH, Wong IOL, Leung WK. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. Vol. 22, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2016. p. 1311–20.
27. Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 21, Gastric Cancer. Springer Tokyo; 2018. p. 579–87.

28. Fang S, Fu Y, Du S, Wang L, Qing X, Luo X, et al. The role of the endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia in assessing gastric cancer risk: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022 Nov 8;12.
29. Esposito G, Pimentel-Nunes P, Angeletti S, Castro R, Libânio D, Galli G, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia (EGGIM): A multicenter validation study. Endoscopy. 2019;51(6):515–21.
30. Marcos P, Brito-Gonçalves G, Libânio D, Pita I, Castro R, Sá I, et al. Endoscopic grading of gastric intestinal metaplasia on risk assessment for early gastric neoplasia: Can we replace histology assessment also in the West? Gut. 2020 Oct 1;69(10):1762–8.
31. Hatakeyama M. Structure and function of helicobacter pylori caga, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. Vol. 93, Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences. Japan Academy; 2017. p. 196–219.
32. Alipour M. Molecular Mechanism of Helicobacter pylori-Induced Gastric Cancer. J Gastrointest Cancer [Internet]. 2020;(52):23–30. Available from: https://doi.org/10.1007/s12029-020-00518-5
33. Tan MC, Mallepally N, Liu Y, El-Serag HB, Thrift AP. Demographic and Lifestyle Risk Factors for Gastric Intestinal Metaplasia among US Veterans. American Journal of Gastroenterology. 2020 Mar 1;115(3):381–7.
34. Aumpan N, Vilaichone RK, Pornthisarn B, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Bhanthumkomol P, et al. Predictors for regression and progression of intestinal metaplasia (IM): A large populationbased study from low prevalence area of gastric cancer (IM-predictor trial). Vol. 16, PLoS ONE. Public Library of Science; 2021.
35. Akpoigbe K, Culpepper-Morgan J, Nwankwo O, Genao A. Predicting Gastric Intestinal Metaplasia in a High-Risk Population. Cureus. 2022 Nov 14;
36. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global Prevalence of Helicobacter pylori Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017 Aug 1;153(2):420–9.
37. Díaz P, Valderrama MV, Bravo J, Quest AFG. Helicobacter pylori and gastric cancer: Adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. Vol. 9, Frontiers in Microbiology. Frontiers Media S.A.; 2018.
38. Morais S, Ferro A, Bastos A, Castro C, Lunet N, Peleteiro B. Trends in gastric cancer mortality and in the prevalence of Helicobacter pylori infection in Portugal. European Journal of Cancer Prevention. 2016 Jul;25(4):275–81.
39. Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, de Fátima Pina M, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of helicobacter pylori infection in portuguese adults. Helicobacter. 2013 Dec;18(6):413–22.
40. Coelho E, Magalhães A, Dinis-Ribeiro M, Reis CA. Molecular mechanisms for adhesion and colonization of human gastric mucosa by Helicobacter pylori and its clinical implications. Acta Med Port. 2016 Jul 1;29(7–8):476–83.
41. Toh JWT, Wilson RB. Pathways of gastric carcinogenesis, helicobacter pylori virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–45.
42. Ford AC, Yuan Y, Forman D, Hunt R, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric neoplasia. Vol. 2020, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2020.
43. Ford AC, Yuan Y, Moayyedi P. Helicobacter pylori eradication therapy to prevent gastric cancer: Systematic review and meta-analysis. Gut. 2020 Dec 1;69(12):2113–21.

44. Li Y, Hecht SS. Carcinogenic components of tobacco and tobacco smoke: A 2022 update. Vol. 165, Food and Chemical Toxicology. Elsevier Ltd; 2022.
45. Kim K, Chang Y, Ahn J, Yang HJ, Jung JY, Kim S, et al. Smoking and urinary cotinine levels are predictors of increased risk for gastric intestinal metaplasia. Cancer Res. 2019;79(3):676–84.
46. Thrift AP, Jove AG, Liu Y, Tan MC, El-Serag HB. Associations of duration, intensity, and quantity of smoking with risk of gastric intestinal metaplasia. J Clin Gastroenterol. 2022 Jan 1;56(1):E71–6.
47. Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, Pinheiro-Torres T, Pinto I, Santos-Pereira R, et al. Smoking and gastric cancer: Systematic review and meta-analysis of cohort studies. Cancer Causes and Control. 2008 Sep;19(7):689–701.
48. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, et al. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: Meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. BMC Med. 2016 Apr 5;14(1).
49. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Cigarette smoking and gastric cancer in the stomach cancer pooling (StoP) project. European Journal of Cancer Prevention. European Journal of Cancer Prevention. 2018;27(2):124–33.
50. Snir Y, Leibovitzh H, Leibovici-Weissman Y, Vilkin A, Cohen AD, Shochat T, et al. Dose-dependent association of proton pump inhibitors use with gastric intestinal metaplasia among Helicobacter pylori-positive patients. United European Gastroenterol J. 2021 Apr 1;9(3):343–53.
51. Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. Vol. 2014, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014.
52. Jiang K, Jiang X, Wen Y, Liao L, Liu F bin. Relationship between long-term use of proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: A systematic analysis. Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2019 Nov 1;34(11):1898–905.
53. Liu P, McMenamin ÚC, Johnston BT, Murchie P, Iversen L, Lee AJ, et al. Use of proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists and risk of gastric cancer in two population-based studies. Br J Cancer. 2020 Jul 21;123(2):307–15.
54. Seo SI, Park CH, You SC, Kim JY, Lee KJ, Kim J, et al. Association between proton pump inhibitor use and gastric cancer: A population-based cohort study using two different types of nationwide databases in Korea. Gut. 2021 Nov 1;70(11):2066–75.
55. Abrahami D, McDonald EG, Schnitzer ME, Barkun AN, Suissa S, Azoulay L. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: Population-based cohort study. Gut. 2022 Jan 1;71(1):16–24.
56. Cheung KS, Leung WK. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. Vol. 12, Therapeutic Advances in Gastroenterology. SAGE Publications Ltd; 2019.
57. Shin GY, Park JM, Hong J, Cho YK, Yim HW, Choi MG. Use of Proton Pump Inhibitors vs Histamine 2 Receptor Antagonists for the Risk of Gastric Cancer: Population-Based Cohort Study. American Journal of Gastroenterology. 2021 Jun;116(6):1211–9.
58. Gong EJ, Bang CS, Kim DK, Lee JJ, Baik GH. Use of Proton Pump Inhibitors and the Risk for the Development of Gastric Cancers: A Nationwide Population-Based Cohort Study Using Balanced Operational Definitions. Cancers (Basel). 2022 Oct 1;14(20).
59. AICR, WCRF. Diet, nutrition, physical activity and stomach cancer [Internet]. 2018 [cited 2022 Sep 12]. Available from: https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-types/stomach-cancer/

60. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Matsuo K, Zhang ZF, Ito H, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk—A pooled analysis within the StoP project consortium. Int J Cancer. 2017 Nov 15;141(10):1950–62.
61. Deng W, Jin L, Zhuo H, Vasiliou V, Zhang Y. Alcohol consumption and risk of stomach cancer: A meta-analysis. Vol. 336, Chemico-Biological Interactions. Elsevier Ireland Ltd; 2021.
62. Kim K, Chang Y, Ahn J, Yang HJ, Ryu S. Low levels of alcohol consumption and risk of intestinal metaplasia: A cohort study. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2020 Dec 1;29(12):2633–41.
63. Holmes HM, Jove AG, Tan MC, El-Serag HB, Thrift AP. Alcohol consumption and the risk of gastric intestinal metaplasia in a U.S. Veterans population. PLoS One. 2021 Nov 1;16(November).
64. Nieuwenburg SA V., Mommersteeg MC, Eikenboom EL, Yu B, den Hollander WJ, Holster IL, et al. Factors associated with the progression of gastric intestinal metaplasia: a multicenter, prospective cohort study. Endosc Int Open. 2021 Mar;09(03):E297–305.
65. Liu SJ, Huang P Di, Xu JM, Li Q, Xie JH, Wu WZ, et al. Diet and gastric cancer risk: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of prospective cohort studies. Vol. 148, Journal of Cancer Research and Clinical Oncology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 1855–68.
66. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. Vol. 42, Epidemiology and Health. Korean Society of Epidemiology; 2020.
67. Rumgay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and cancer: Epidemiology and biological mechanisms. Vol. 13, Nutrients. MDPI; 2021.
68. Dias-Neto M, Pintalhão M, Ferreira M, Lunet N. Salt intake and risk of gastric intestinal metaplasia: Systematic review and meta-analysis. Vol. 62, Nutrition and Cancer. 2010. p. 133–47.
69. Song JH, Kim YS, Heo NJ, Lim JH, Yang SY, Chung GE, et al. High salt intake is associated with atrophic gastritis with intestinal metaplasia. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2017 Jul 1;26(7):1133–8.
70. Wu B, Yang D, Yang S, Zhang G. Dietary Salt Intake and Gastric Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Nutr. 2021 Dec 8;8.
71. Wu X, Chen L, Cheng J, Qian J, Fang Z, Wu J. Effect of Dietary Salt Intake on Risk of Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies. Vol. 14, Nutrients. MDPI; 2022.
72. Morais S, Costa A, Albuquerque G, Araújo N, Pelucchi C, Rabkin CS, et al. Salt intake and gastric cancer: a pooled analysis within the Stomach cancer Pooling (StoP) Project. Cancer Causes and Control. 2022 May 1;33(5):779–91.
73. Chen Y, Liu L, Wang X, Wang J, Yan Z, Cheng J, et al. Body mass index and risk of gastric cancer:ameta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2013 Aug;22(8):1395–408.
74. Aumpan N, Vilaichone RK, Nunanan P, Chonprasertsuk S, Siramolpiwat S, Bhanthumkomol P, et al. Predictors for development of complete and incomplete intestinal metaplasia (IM) associated with H. pylori infection: A large-scale study from low prevalence area of gastric cancer (IM-HP trial). PLoS One. 2020 Oct 1;15(10 October).

75. Kim K, Chang Y, Ahn J, Yang HJ, Jung JY, Kim S, et al. Body mass index and risk of intestinal metaplasia: A cohort study. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2019 Apr 1;28(4):789–97.
76. Du X, Hidayat K, Shi BM. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. Vol. 37, Bioscience Reports. Portland Press Ltd; 2017.
77. Sanikini H, Muller DC, Sophiea M, Rinaldi S, Agudo A, Duell EJ, et al. Anthropometric and reproductive factors and risk of esophageal and gastric cancer by subtype and subsite: Results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. Int J Cancer. 2020 Feb 15;146(4):929–42.
78. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. Vol. 92, Metabolism: Clinical and Experimental. W.B. Saunders; 2019. p. 121–35.
79. Hirabayashi M, Inoue M, Sawada N, Saito E, Abe SK, Hidaka A, et al. Effect of body-mass index on the risk of gastric cancer: A population-based cohort study in A Japanese population. Cancer Epidemiol. 2019 Dec 1;63.
80. Ferro A, Rosato V, Rota M, Costa AR, Morais S, Pelucchi C, et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. Int J Cancer. 2020 Jul 1;147(1):45–55.
81. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee JK, Keum N, et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: An overall and dose-response meta-analysis. Vol. 11, Nutrients. MDPI AG; 2019.
82. Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante Angua K, Rosner BA, Barnett JB. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. Eur J Epidemiol. 2021 Sep 1;36(9):937–51.
83. Huang Y, Cao D, Chen Z, Chen B, Li J, Guo J, et al. Red and processed meat consumption and cancer outcomes: Umbrella review. Vol. 356, Food Chemistry. Elsevier Ltd; 2021.
84. Ferro A, Costa AR, Morais S, Bertuccio P, Rota M, Pelucchi C, et al. Fruits and vegetables intake and gastric cancer risk: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling Project. Int J Cancer. 2020 Dec 1;147(11):3090–101.
85. Zamora-Ros R, Agudo A, Luján-Barroso L, Romieu I, Ferrari P, Knaze V, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and gastric adenocarcinoma risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. American Journal of Clinical Nutrition. 2012 Dec 1;96(6):1398–408.
86. Storelli FV, Molina AJ, Zamora-Ros R, Fernández-Villa T, Roussou V, Romaguera D, et al. Flavonoids and the risk of gastric cancer: An exploratory case-control study in the MCC-spain study. Nutrients. 2019 May 1;11(5).
87. Bo Y, Sun J, Wang M, Ding J, Lu Q, Yuan L. Dietary flavonoid intake and the risk of digestive tract cancers: A systematic review and meta-analysis. Vol. 6, Scientific Reports. Nature Publishing Group; 2016.
88. Bae JM, Kim EH. Dietary intakes of citrus fruit and risk of gastric cancer incidence: an adaptive meta-analysis of cohort studies. Epidemiol Health. 2016;38:e2016034.
89. Bertuccio P, Alicandro G, Rota M, Pelucchi C, Bonzi R, Galeone C, et al. Citrus fruit intake and gastric cancer: The stomach cancer pooling (StoP) project consortium. Int J Cancer. 2019 Jun 15;144(12):2936–44.

90. Kong P, Cai Q, Geng Q, Wang J, Lan Y, Zhan Y, et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: Meta-analysis and systematic review of randomized and observational studies. PLoS One. 2014 Dec 30;9(12).
91. Chen Z, Huang Y, Cao D, Qiu S, Chen B, Li J, et al. Vitamin C Intake and Cancers: An Umbrella Review. Vol. 8, Frontiers in Nutrition. Frontiers Media S.A.; 2022.
92. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two faces of vitamin c—antioxidative and pro-oxidative agent. Vol. 12, Nutrients. MDPI AG; 2020.
93. Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Pro-and Antioxidant Effects of Vitamin C in Cancer in correspondence to Its Dietary and Pharmacological Concentrations. 2019.
94. Schulpen M, Peeters PH, van den Brandt PA. Mediterranean diet adherence and risk of esophageal and gastric cancer subtypes in the Netherlands Cohort Study. Gastric Cancer. 2019 Jul 12;22(4):663–74.
95. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. Eur J Nutr. 2021 Apr 1;60(3):1561–86.
96. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis. Vol. 9, Nutrients. MDPI AG; 2017.
97. Sánchez-Sánchez ML, García-Vigara A, Hidalgo-Mora JJ, García-Pérez MÁ, Tarín J, Cano A. Mediterranean diet and health: A systematic review of epidemiological studies and intervention trials. Vol. 136, Maturitas. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 25–37.
98. Guasch-Ferré M, Willett WC. The Mediterranean diet and health: a comprehensive overview. Vol. 290, Journal of Internal Medicine. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 549–66.
99. Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bas Bueno-de-Mesquita H, Palli D, et al. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. American Journal of Clinical Nutrition. 2010 Feb 1;91(2):381–90.
100. Álvarez-álvarez L, Vitelli-Storelli F, Rubín-García M, Aragonés N, Ardanaz E, Castaño-Vinyals G, et al. Relationship between the risk of gastric cancer and adherence to the mediterranean diet according to different estimators. Mcc—spain study. Cancers (Basel). 2021 Nov 1;13(21).
101. Stojanovic J, Giraldi L, Arzani D, Pastorino R, Biondi A, Persiani R, et al. Adherence to Mediterranean diet and risk of gastric cancer: Results of a case-control study in Italy. European Journal of Cancer Prevention. 2017;26(6):491–6.
102. WCRF. Diet, activity and cancer - Cancer Prevention Recommendations [Internet]. [cited 2022 Dec 7]. Available from: https://www.wcrf.org/diet-activity-and-cancer/cancer-prevention-recommendations/
103. Park SK, Chung Y, Oh CM, Ryoo JH, Jung JY. The influence of the dietary intake of vitamin C and vitamin E on the risk of gastric intestinal metaplasia in a cohort of Koreans. Epidemiol Health. 2022;44:e2022062.
104. Yepez Caicedo Y, Ricaurte Enriquez A, Bedoya Urresta Á, Berbesi Fernández D. Lesiones precursoras de malignidad gástrica y su asociación con hábitos alimentarios. Rev Colomb Gastroenterol. 2017 Jul 1;32(3):209–15.
105. Park SK, Oh CM, Ryoo JH, Jung JY. The protective effect of peanuts, pine nuts and almonds on gastric intestinal metaplasia in Korean men. Nutr Bull. 2022 Jun 1;47(2):208–16.

106. Lopes C. Reprodutibilidade e Validação de um questionário semi-quantitativo de frequência alimentar. In: Alimentação e enfarte agudo do miocárdio: um estudo caso-controlo de base populacional. Universidade do Porto; 2000.
107. Lopes C, Aro A, Azevedo A, Ramos E, Barros H. Intake and Adipose Tissue Composition of Fatty Acids and Risk of Myocardial Infarction in a Male Portuguese Community Sample. J Am Diet Assoc. 2007 Feb;107(2):276–86.
108. Martínez-González MA, García-Arellano A, Toledo E, Salas-Salvadó J, Buil-Cosiales P, Corella D, et al. A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial. PLoS One. 2012 Aug 14;7(8).
109. Lee PH, Macfarlane DJ, Lam T, Stewart SM. Validity of the international physical activity questionnaire short form (IPAQ-SF): A systematic review. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity. 2011 Dec 21;8(1):115.
110. CRAIG CL, MARSHALL AL, SJ??STR??M M, BAUMAN AE, BOOTH ML, AINSWORTH BE, et al. International Physical Activity Questionnaire: 12-Country Reliability and Validity. Med Sci Sports Exerc. 2003 Aug;35(8):1381–95.
111. Tabung FK, Steck SE, Burch JB, Chen CF, Zhang H, Hurley TG, et al. A Healthy Lifestyle Index Is Associated With Reduced Risk of Colorectal Adenomatous Polyps Among Non-Users of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. Journal of Primary Prevention. 2015 Feb 1;36(1):21–31.
112. World Health Organization. Diet, nutrition, and the prevention of chronic diseases : report of a joint WHO/FAO expert consultation. World Health Organization; 2003. 149 p.
113. Praud D, Bertuccio P, Bosetti C, Turati F, Ferraroni M, La Vecchia C. Adherence to the Mediterranean diet and gastric cancer risk in Italy. Int J Cancer. 2014 Jun 15;134(12):2935–41.
114. Jiang JX, Liu Q, Zhao B, Zhang HH, Sang HM, Djaleel SM, et al. Risk factors for intestinal metaplasia in a southeastern Chinese population: an analysis of 28,745 cases. J Cancer Res Clin Oncol. 2017 Mar 1;143(3):409–18.
115. Tjandra D, Busuttil RA, Boussioutas A. Gastric Intestinal Metaplasia: Challenges and the Opportunity for Precision Prevention. Vol. 15, Cancers. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
116. Ke L, Zhang D, Chen Y, Zhang L, Zhu S. Risk Factors of Intestinal Metaplasia in Northwest of China. Vol. 2, J Clin Gastroenterol Treat. 2016.
117. Luu MN, Quach DT, Hiyama T. Screening and surveillance for gastric cancer: Does family history play an important role in shaping our strategy? Vol. 18, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 353–62.
118. Dilaghi E, Bellisario M, Esposito G, Carabotti M, Annibale B, Lahner E. The Impact of Proton Pump Inhibitors on the Development of Gastric Neoplastic Lesions in Patients With Autoimmune Atrophic Gastritis. Front Immunol. 2022 Jul 22;13.
119. Zheng Z, Lu Z, Song Y. Long-term proton pump inhibitors use and its association with premalignant gastric lesions: a systematic review and meta-analysis. Vol. 14, Frontiers in Pharmacology. Frontiers Media SA; 2023.
120. Park SK, Kim MH, Oh CM, Ha E, Yang EH, Hwang WY, et al. The risk of gastric cancer according to changes in smoking status among Korean men. Epidemiol Health. 2022;44.
121. Wang Z, Koh WP, Jin A, Wang R, Yuan JM. Composite protective lifestyle factors and risk of developing gastric adenocarcinoma: The Singapore Chinese Health Study. Br J Cancer. 2017 Feb 28;116(5):679–87.

122. Russo A, Maconi G, Spinelli P, Felice G Di, Eboli M, Andreola S, et al. Effect of Lifestyle, Smoking, and Diet on Development of Intestinal Metaplasia in H. pylori-Positive Subjects. 2001.
123. Taborda AG, Prolla JC. Alimentary factors in the development of gastric intestinal metaplasia in functional dyspeptic patients. Arq Gastroenterol. 2012;49(3).
124. Zhang Z, Xu G, Ma M, Yang J, Liu X. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: A meta-analysis. Gastroenterology. 2013;145(1).
125. Katagiri R, Goto A, Shimazu T, Yamaji T, Sawada N, Iwasaki M, et al. Dietary fiber intake and risk of gastric cancer: The Japan Public Health Center-based prospective study. Int J Cancer. 2021 Jun 1;148(11):2664–73.
126. Lei J, Ren F, Li W, Guo X, Liu Q, Gao H, et al. Use of folic acid supplementation to halt and even reverse the progression of gastric precancerous conditions: a meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2022 Dec 1;22(1).
127. Liu W, Zhou H, Zhu Y, Tie C. Associations between dietary folate intake and risks of esophageal, gastric and pancreatic cancers: an overall and dose-response meta-analysis [Internet]. 2017. Available from: www.impactjournals.com/oncotarget
128. Tio M, Andrici J, Cox MR, Eslick GD. Folate intake and the risk of upper gastrointestinal cancers: A systematic review and meta-analysis. Vol. 29, Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia). 2014. p. 250–8.
129. Lee TY, Chiang EP, Shih YT, Lane HY, Lin JT, Wu CY. Lower serum folate is associated with development and invasiveness of gastric cancer. World J Gastroenterol. 2014 Aug 28;20(32):11313–20.
130. Narmcheshm S, Toorang F, Sasanfar B, hadji M, Rostami S, Zendehdel K. Association between gastric cancer and the intake of different types of iron and meats. BMC Nutr. 2023 Dec 1;9(1).
131. Collatuzzo G, Teglia F, Pelucchi C, Negri E, Rabkin CS, Liao LM, et al. Inverse Association between Dietary Iron Intake and Gastric Cancer: A Pooled Analysis of Case-Control Studies of the Stop Consortium. Nutrients. 2022 Jun 1;14(12).
132. Jakszyn P, Agudo A, Lujan-Barroso L, Bueno-De-mesquita HB, Jenab M, Navarro C, et al. Dietary intake of heme iron and risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. Int J Cancer. 2012 Jun 1;130(11):2654–63.
133. Pra D, Rech Franke SI, Pegas Henriques JA, Fenech M. A possible link between iron deficiency and gastrointestinal carcinogenesis. Vol. 61, Nutrition and Cancer. 2009. p. 415–26.
134. Santos MLC, De Brito BB, Da Silva FAF, Sampaio MM, Marques HS, Oliveira E Silva N, et al. Helicobacter pylori infection: Beyond gastric manifestations. Vol. 26, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 4076–93.
135. Hudak L, Jaraisy A, Haj S, Muhsen K. An updated systematic review and meta-analysis on the association between Helicobacter pylori infection and iron deficiency anemia. Helicobacter. 2017 Feb 1;22(1).

Anexos

Anexo 1 – Aprovação da Comissão de Ética do Centro Clínico Champalimaud

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

Fundação Champalimaud

Lisboa, 11 de julho de 2019

Aprovado – *Approval*

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

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

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

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

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

Anexo 2 – Consentimento Informado do Estudo

CONSENTIMENTO INFORMADO (PT)

Investigador Principal: Doutor Paulo Fidalgo
Centro Clínico Champalimaud
IM-MED-01 PTVersão 2

PARTE 1: Informação sobre o estudo

O estudo "O estilo de vida e a dieta mediterrânica como co-determinantes para o desenvolvimento de metaplasia intestinal" pretende avaliar o impacto do estilo de vida e dos hábitos alimentares, nomeadamente da Dieta Mediterrânica no desenvolvimento de metaplasia intestinal, i.e., uma lesão neoplásica percursora da mucosa gástrica.

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

Atualmente estima-se que 30 a 50% de todos os cancros tenham como causa fatores relacionados com o estilo de vida (como a dieta) sendo, por isso, considerados fatores de risco major para vários tipos de cancro. A Dieta Mediterrânica tem como princípios base uma maior inclusão de hortofrutícolas, cereais integrais e leguminosas; e um menor consumo de produtos refinados, açucarados e ricos em gorduras de origem animal. Esta dieta tem sido sistematicamente associada a menor ocorrência de doenças crónicas, nomeadamente, ao aparecimento de lesões malignas, como o cancro.

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

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

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

Implicações

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

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

Riscos e Benefícios para o Participante

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

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

Partilha de dados pessoais obtidos

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

Gestão dos dados

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

Publicação dos Resultados

Os resultados e as conclusões obtidas no estudo podem vir a ser publicados em revistas de cariz científico, bem como em congressos ou reuniões científicas. Em nenhum momento será possível identificar os participantes do mesmo pela manutenção dos princípios de confidencialidade e privacidade previamente estabelecidos e expostos.

Custos financeiros para o participante

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

Notas importantes:

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

PARTE 2: Certificado de Consentimento

A) Participante

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

Nome do participante: _____

Assinatura do participante: _____

Data (dia/mês/ano): _____

B) Investigador

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

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

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

O participante recebeu uma cópia deste consentimento informado.

Nome do investigador: _____

Assinatura do investigador: _____

Data (dia/mês/ano): _____

Anexo 3 – Submissão do artigo “Hábitos alimentares e Dieta Mediterrânica como co-determinantes para a presença e severidade da Metaplasia Intestinal”

No âmbito desta dissertação foi submetido na Acta Portuguesa de Nutrição o artigo “Hábitos alimentares e Dieta Mediterrânica como co-determinantes para a presença e severidade da Metaplasia Intestinal”

A informação foi submetida com sucesso para análise por parte da equipa editorial da Acta Portuguesa de Nutrição e posterior envio para os revisores.

Em breve voltaremos ao contacto com mais informações sobre este assunto.

Informação cópia do que foi submetido no site:

Identificador: 634

Tipo: Artigo Original

Titulo (PT): : Hábitos alimentares e Dieta Mediterrânica como co-determinantes para a presença e severidade da Metaplasia Intestinal

Titulo (EN): : Eating habits and Mediterranean Diet as co-determinants for the presence and severity of gastric intestinal metaplasia

Email: :

Observações: :

Autores, Instituições e Moradas:

#	Autores (Nome Sobrenome)	Instituições	Moradas	ORCID ID (1)
1	Mariana Melo Moreira	Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa	Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal	0009-0009-6115-7910
2	Marta Carriço	Fundação Champalimaud, Serviço de Nutrição do Centro Clínico Champalimaud	Avenida Brasília, 1400-038 Lisboa, Portugal	
3	Maria Pimenta	Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa	Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal	
4	Elisabete Carolino	ESTeSL- Escola Superior de Tecnologia da Saúde, Instituto Politécnico de Lisboa	Av. Dom João II 1990-096 Lisboa	
5	Catarina Sousa Guerreiro	Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa	Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal	
		Instituto de Saúde Ambiental, Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa	Avenida Professor Egas Moniz, 1649-028 Lisboa, Portugal	
6	Paulo Fidalgo	Fundação Champalimaud, Unidade Digestiva do Centro Clínico Champalimaud	Avenida Brasília, 1400-038 Lisboa, Portugal	

Nome do Autor Correspondência: : Mariana Melo Moreira

Email do Autor Correspondência: : marianamelopm@gmail.com