

FANGIO FERRARI

ESTUDO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CÂNCER GÁSTRICO PELA  
ANÁLISE DE BANCOS DE DADOS POPULACIONAIS

Joinville

2013

ESTUDO DOS FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CÂNCER GÁSTRICO PELA  
ANÁLISE DE BANCOS DE DADOS POPULACIONAIS

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre no Programa de Pós Graduação Mestrado em Saúde e Meio Ambiente da Universidade da Região de Joinville. Orientador: Professor Dr. Marco Antonio Moura Reis.

Joinville

2013

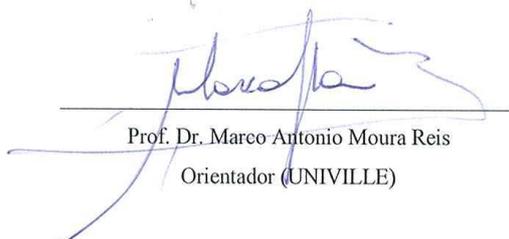
**Termo de Aprovação**

**“Estudo dos Fatores de Risco Associados ao Câncer Gástrico pela Análise de Bancos de Dados Populacionais”**

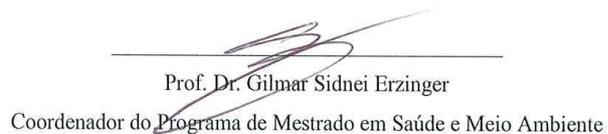
por

Fangio Ferrari

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e aprovada em sua forma final pelo Programa de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente.

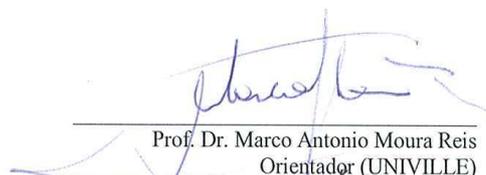


Prof. Dr. Marco Antonio Moura Reis  
Orientador (UNIVILLE)

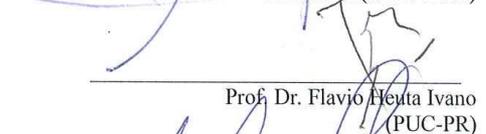


Prof. Dr. Gilmar Sidnei Erzinger  
Coordenador do Programa de Mestrado em Saúde e Meio Ambiente

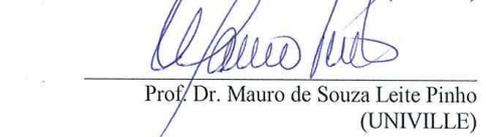
**Banca Examinadora:**



Prof. Dr. Marco Antonio Moura Reis  
Orientador (UNIVILLE)



Prof. Dr. Flavio Heita Ivano  
(PUC-PR)



Prof. Dr. Mauro de Souza Leite Pinho  
(UNIVILLE)

Joinville, 03 de junho de 2013

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, por sempre traçar os meus caminhos.

À minha família, pelo apoio, confiança e exemplo.

À Pamela, pela compreensão e carinho nestes anos.

Ao Prof. Dr. Marco Antonio Moura Reis, pela exímia orientação e capacidade de fazer despertar o desejo da pesquisa.

Ao Prof. Dr. Mauro de Souza Leite Pinho, pela importante colaboração através de apoio e idéias.

Aos colegas de turma, pela oportunidade de convívio.

A todos aqueles que de alguma forma estiveram e estão próximos de mim, fazendo esta vida valer cada vez mais a pena.

## RESUMO

**OBJETIVO:** Estudar a associação entre a incidência de câncer gástrico e a exposição populacional aos fatores de risco e de proteção através da análise de bases de dados internacionais.

**MÉTODOS:** Através de extensa pesquisa na web foram identificadas bases de dados de livre acesso sobre a incidência de câncer gástrico e seus fatores de risco e proteção. A incidência de câncer de cada país não apresentava distribuição normal e simétrica, sendo classificada de acordo com faixas de percentis. A associação com a exposição a cada fator de risco / proteção foi medida entre as faixas extremas de incidência de câncer gástrico (abaixo do percentil 25 e acima do percentil 75) com o uso do teste de Mann-Whitney, considerando um nível de significância de 0,05.

**RESULTADOS:** Observou-se uma quantidade variável de omissão de dados entre todos os fatores em estudo. A análise visual dos gráficos de dispersão mostrou que as correlações entre a incidência de câncer gástrico com as variáveis em estudo sugeriam ser fracas ou inexistentes. Sendo assim, por meio da análise da incidência categorizada, observou-se que os países com Índice de Desenvolvimento Humano mais elevado (IDH), maiores taxas de obesidade no sexo masculino e maior consumo de álcool, tabaco, frutas, vegetais e carne foram associados à maior incidência de câncer gástrico. Não houve diferença significativa para os fatores de risco obesidade em mulheres e consumo de peixe.

**CONCLUSÃO:** IDH mais elevado, com maior prevalência de obesidade masculina, acompanhados do maior consumo *per capita* de álcool, tabaco, frutas, vegetais e carne estão associados a maior incidência de câncer gástrico pela análise dos dados populacionais globais.

Palavras-chave: câncer gástrico, fatores de risco; *Helicobacter pylori*, epidemiologia, incidência, fatores epidemiológicos; ambiente; Saúde Pública.

## ABSTRACT

**OBJECTIVE:** To study the association between the incidence of gastric cancer and the populational exposition to risk and protective factors by analysis of international databases.

**METHODS:** Open access global databases concerning the incidence of gastric cancer and its risk/protective factors were identified through extensive search on the Web. Being its distribution neither normal nor symmetrical, the cancer incidence of each country was categorized according with ranges of percentile distribution. The association to the exposure to each risk/protective factor was measured between the extreme ranges of incidence of gastric cancer (under the 25<sup>th</sup> percentile and above the 75<sup>th</sup> percentile) by the use of Mann-Whitney test, considering a significance level of 0.05.

**RESULTS:** A variable amount of omission of data was observed among all the factors under study. A weak or nonexistent correlation was shown by visual analysis of scatter plot dispersion between the incidences of gastric cancer and the study variables. Otherwise, by the analysis of categorized incidence, it was observed that the countries with the highest Human Development Index (HDI), highest rates of obesity in males and the highest consumption of alcohol, tobacco, fruits, vegetables and meat were associated to higher incidences of gastric cancer. There was no significant difference to the risk factors obesity in females and fish consumption.

**CONCLUSION:** Higher HDI, with higher prevalence of male obesity, associated with the highest *per capita* consumption of alcohol, tobacco, fruits, vegetables and meat are associated with higher incidence of gastric cancer by the analysis of populational global data.

Keywords: *gastric cancer; risk factors; Helicobacter pylori, epidemiology, incidence; epidemiologic factors; environment; Public Health.*

# ÍNDICE

RESUMO .....	4
ABSTRACT .....	5
ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS.....	7
LISTA DE ABREVIATURAS .....	8
INTRODUÇÃO .....	9
OBJETIVOS.....	10
1. REVISÃO DE LITERATURA .....	11
1.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO .....	12
1.2 FISIOPATOLOGIA DO CÂNCER GÁSTRICO .....	14
1.3 FATORES DE RISCO ASSOCIADOS AO CÂNCER GÁSTRICO .....	15
1.3.1 <i>HELICOBACTER PYLORI</i> .....	16
1.3.2 <i>TABACO</i> .....	17
1.3.3 <i>ÁLCOOL</i> .....	18
1.3.4 <i>CARNE</i> .....	19
1.3.5 <i>SAL</i> .....	19
1.3.6 <i>OBESIDADE (IMC &gt; 30)</i> .....	20
1.3.7 <i>AAS</i> .....	21
1.3.8 <i>PEIXE</i> .....	21
1.3.9 <i>VEGETAIS E LEGUMES</i> .....	22
1.3.10 <i>FRUTAS</i> .....	22
1.3.11 <i>STATUS SOCIOECONÔMICO</i> .....	23
1.4 PESQUISAS BASEADAS EM BANCOS DE DADOS .....	24
1.5 BANCOS DE DADOS EM PESQUISAS DO CÂNCER .....	25
1.6 GLOBOCAN .....	26
2. MÉTODOS .....	27
2.1 BASES DE DADOS .....	28
2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	31
3. RESULTADOS .....	32
4. DISCUSSÃO .....	43
5. CONCLUSÃO .....	47
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS. ....	48
7. ANEXOS .....	60

## ÍNDICE DE FIGURAS E TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Fatores de risco para câncer gástrico .....	15
<b>Tabela 2</b> – Fatores de proteção para câncer gástrico .....	21
<b>Tabela 3</b> – Artigos de prevalência do <i>Helicobacter pylori</i> .....	29
<b>Tabela 4</b> – Valores encontrados nas bases de dados para cada fator de risco/país.....	60
<b>Tabela 5</b> – Relação dos países categorizados por incidências extremas .....	35
<b>Tabela 6</b> – Associação entre a incidência do câncer gástrico com os fatores de risco e proteção, por teste de Mann-Whitney .....	42
<b>Figura 1A</b> – Gráficos de dispersão .....	32
<b>Figura 1B</b> – Gráficos de dispersão .....	32
<b>Figura 1C</b> – Gráficos de dispersão .....	33
<b>Figura 1D</b> – Gráficos de dispersão .....	33
<b>Figura 1E</b> – Gráficos de dispersão .....	34
<b>Figura 1F</b> – Gráficos de dispersão .....	34
<b>Figura 2</b> – Mapa com os países categorizados por incidências extremas .....	34
<b>Figura 3</b> – Diagrama de caixas IDH .....	36
<b>Figura 4</b> – Diagrama de caixas <i>Helicobacter pylori</i> .....	37
<b>Figura 5</b> – Diagrama de caixas Álcool.....	37
<b>Figura 6</b> – Diagrama de caixas Tabaco .....	38
<b>Figura 7</b> – Diagrama de caixas Frutas .....	38
<b>Figura 8</b> – Diagrama de caixas Vegetais .....	39
<b>Figura 9</b> – Diagrama de caixas Legumes.....	39
<b>Figura 10</b> – Diagrama de caixas Carne .....	40
<b>Figura 11</b> – Diagrama de caixas Peixe .....	40
<b>Figura 12</b> – Diagrama de caixas Obesidade Sexo Masculino .....	41
<b>Figura 13</b> – Diagrama de caixas Obesidade Sexo Feminino .....	41

## LISTA DE ABREVIATURAS

H. pylori	<i>Helicobacter pylori</i>
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre o câncer
OMS	Organização Mundial da Saúde
EPIC	European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort
AINES	Anti-inflamatórios não esteróides
IMC	Índice de Massa Corpórea
AAS	Ácido acetilsalicílico
FAO	Organização para Alimentação e Agricultura
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
<P25	Menor que o percentil 25
>P75	Maior que o percentil 75

## INTRODUÇÃO

Embora sua incidência venha diminuindo em muitos países, o câncer gástrico ainda é a segunda causa de mortalidade por neoplasia maligna no mundo, tendo sido responsável por 700.349 mortes em 2002 (CORREA, 2006).

Além da baixa sobrevida, de cerca de 30% em 5 anos na maioria dos países, esta neoplasia traz forte impacto à qualidade de vida dos pacientes, levando a elevado custo direto (consultas, exames complementares, medicamentos, cirurgias) e indireto (absenteísmo, perda de produtividade, aposentadoria) (BRENNER, 2009).

A identificação dos fatores de risco associados às neoplasias é cercada de grande importância, visto que pode possibilitar não apenas o desenvolvimento de políticas voltadas à prevenção de sua ocorrência, mas a vigilância dos grupamentos expostos para a identificação precoce de novos casos. Tal identificação, habitualmente realizada por meio de estudos observacionais – em especial os de caso-controle e coorte – envolve processos de alto custo, tanto sob o ponto de vista financeiro, como pelo longo tempo necessário à sua conclusão. E ainda, considerando-se que tais estudos, embora possam ser múltiplos, são realizados em grupamentos populacionais habitualmente limitados em tamanho, perfil social e localização geográfica, resta sempre uma limitação à generalização dos resultados.

O registro sistemático de dados de saúde, características sociais e hábitos de vida das populações, e a conseqüente criação e manutenção de bancos de dados de acesso público, possibilitaram o desenvolvimento de técnicas de estudo ecológico que, por definição, possibilitam o desvio do foco de análise do indivíduo para as populações.

Os estudos ecológicos permitem a realização de inferências acerca do efeito de condições de risco às taxas de doenças dos grupos populacionais. Apesar das limitações para mensuração no âmbito individual e da análise dos efeitos cumulativos dos fatores, tais estudos têm grande valor pela simplicidade e baixo custo de análise, podendo contribuir para o desenvolvimento de políticas de saúde e nortear as pesquisas específicas às grandes populações.

Diante das notáveis diferenças de frequência e distribuição do câncer gástrico nos vários países do mundo e das dificuldades operacionais da execução de estudos epidemiológicos tradicionais para a percepção das tendências demográficas e fatores de risco associados a nível global, propomos estudar os fatores de risco associados ao câncer gástrico pela análise de bancos de dados populacionais.

# **OBJETIVOS**

## **Objetivo geral**

Estudar a associação entre a incidência de câncer gástrico e os seus fatores de risco através de bases de dados internacionais.

## **Objetivos específicos**

- Analisar a associação entre a incidência de câncer gástrico em vários países do mundo e os indicadores disponíveis associáveis aos fatores de risco definidos pela literatura;
- Comparar o sentido da associação encontrada no estudo ecológico com a dos estudos observacionais de referência.

## 1. REVISÃO DE LITERATURA

Depois das doenças cardíacas, o câncer é a principal causa de morte nos países economicamente desenvolvidos (JEMAL, 2011).

Todos os anos, um número estimado de 11 milhões de pessoas são diagnosticadas com câncer (excluindo os cânceres de pele) e cerca de 7 milhões morrem desta doença. As projeções para 2030 preveem que estes números irão dobrar, indicando uma taxa de crescimento maior que a da população mundial (WCRF, 2007).

A primeira grande análise estatística da incidência e mortalidade por câncer que se tem notícia, foi realizada entre os séculos XVII e XVIII - usando os dados recolhidos em Verona, Itália entre 1760 e 1839 - mostrou que o câncer gástrico foi o mais comum e letal (JEMAL, 2011).

Até o início da década de 1980, o câncer gástrico (adenocarcinoma em 90% dos casos) ainda era a neoplasia de maior mortalidade no mundo (excluindo os cânceres de pele), sendo então ultrapassada pelo câncer de pulmão. Atualmente, cânceres gastrointestinais são os tumores malignos mais comuns no mundo, onde estima-se que tumores do esôfago, estômago, cólon e fígado representaram 26,4% (3,4 milhões) do total de novos casos de câncer e 32,8% (2,5 milhões) do total das mortes por câncer em 2008 (JEMAL, 2011; YU, 2012).

Os cânceres do trato gastrointestinal são representados principalmente pelo câncer colorretal (9% de todos os cânceres), com uma incidência anual de 1,2 milhões de casos e uma mortalidade anual de mais de 600.000 casos, sendo a segunda causa mais comum de mortalidade por câncer. Mundialmente é considerado uma doença do estilo de vida ocidental, representando o tumor mais frequente (excluindo os cânceres de pele), na América do Norte, Austrália, Nova Zelândia e partes da Europa (MILOSAVLJEVIC, 2010).

O câncer de fígado é o quinto mais frequentemente diagnosticado e a segunda causa de morte por câncer em homens em todo o mundo. Estima-se que 748.300 novos casos e 695.900 mortes ocorreram em 2008 relacionadas ao câncer de fígado. Já o câncer esofágico ocupa a sexta posição em incidência e quinta em mortalidade em homens, onde se estima que 482.300 novos casos e 406.800 mortes ocorreram mundialmente em 2008 relacionadas a este câncer. O câncer de pâncreas que representa o quarto e quinto câncer mais comum em homens e mulheres, respectivamente, e tem a menor taxa de sobrevivência de 5 anos de quaisquer tumores gastrointestinais (HERSZÉNYI, 2010; JEMAL, 2011).

Apesar de um grande declínio na incidência e mortalidade, o câncer gástrico continua

a ser um problema de saúde pública mundial (segundo lugar em mortalidade e quarto lugar em incidência global), especialmente nos países em desenvolvimento (70% dos casos). Já no Japão, onde os programas de rastreio em massa são utilizados efetivamente, as taxas de mortalidade por câncer gástrico no sexo masculino caíram em mais da metade desde o início dos anos 70. Quando a doença é confinada ao revestimento interno da parede do estômago a sobrevida em 5 anos é da ordem de 95% (FITZSIMMONS, 2007; ANDERSON, 2010; FERLAY, 2010; JEMAL, 2011).

Isso representa uma mudança substancial desde as primeiras estimativas em 1975, quando o câncer de estômago foi a neoplasia mais comum no mundo. As razões para esta diferença ainda não foram bem entendidas. Notavelmente este declínio é especialmente relacionado ao carcinoma gástrico localizado na porção distal do estômago, já que a proporção de tumores proximais e da junção esôfago gástrica está em constante aumento, sugerindo uma patogênese diferente. A mudança das condições precursoras ou dos fatores ambientais pode explicar esta alteração, sugerindo que o que é protetor para uma entidade, não o é para outra (BRENNER, 2009).

### **1.1. Epidemiologia do câncer gástrico**

Câncer gástrico é uma doença multifatorial que apresenta uma complexa interação entre genética, estilo de vida, tendências temporais e fatores ambientais.

Sua incidência mundial é de 7,8% e mortalidade de 9,7%, representando 738.000 mortes e aproximadamente 989.000 novos casos anualmente (LIN, 2011).

Nos Estados Unidos aproximadamente 21.500 pacientes são diagnosticados anualmente, dos quais 10.340 deverão morrer da doença (FERLAY, 2010; SIEGEL, 2011; SHIN, 2011).

Nas últimas décadas a incidência e a mortalidade do câncer gástrico vêm diminuindo na maioria dos países principalmente devido ao reconhecimento precoce e alteração da exposição a certos fatores de risco, como a identificação e tratamento do *Helicobacter pylori* e as mudanças dos hábitos dietéticos. No entanto, o número de novos casos e mortes por câncer deve aumentar devido ao envelhecimento da população e, por razões pouco claras, da tendência de crescimento de casos em pacientes jovens nos últimos anos (CORREA, 2011).

A redução da incidência ocorreu de forma bastante heterogênea, tendo sido o declínio menos expressivo entre os países de maior incidência, como o Japão, e mais significativo

naqueles de menor incidência, como os do Reino Unido e nos Estados Unidos (FITZSIMMONS, 2007).

Entre 1977 e 2006, a incidência americana de câncer gástrico distal diminuiu entre todas as raças e faixas etárias, exceto para os brancos com idade entre 29 e 39 anos (ANDERSON, 2010).

Por outro lado, alguns grupos étnicos ainda apresentam taxas relativamente maiores de câncer gástrico, como, por exemplo, os dos descendentes das ilhas asiáticas e pacíficas vivendo nos Estados Unidos, e os africano-americanos e hispano-americanos (American Cancer Society, 201).

Em algumas regiões do mundo o carcinoma gástrico é a malignidade mais comum, existindo uma variação de 10 a 20 vezes na incidência entre as populações de maior e menor risco, sendo duas vezes mais comum em homens. Em países como Botsuana chega a menos de 1 caso no sexo masculino (por 100.000) para cerca de 76 na Coreia do Sul e 112 no Japão e de menos de 1 caso para as mulheres em Botsuana para cerca de 49 no Japão (BOYLE, 2008; American Cancer Society, 2011).

A incidência é particularmente elevada no Leste da Ásia (China, Coreia, Japão e Mongólia), Europa Oriental e partes da América Central e do Sul. Em contraste, no Sul da Ásia, região Norte e Oriental da África, América do Norte, Austrália e Nova Zelândia, a incidência é menor (BRENNER, 2009; LIN, 2011; WROBLEWSKI, 2010; SHIN, 2011).

A diferença na incidência e mortalidade de norte a sul tem sido observada em vários países, onde no hemisfério norte, as regiões do norte apresentam maiores taxas de mortalidade. No Japão parece haver esta divisão, com as províncias do Nordeste apresentando maior número de mortes. Na Inglaterra e no País de Gales, há uma diferença de duas vezes nas taxas de mortalidade e de incidência em todo o país, com níveis mais baixos no sul e no leste e níveis mais elevados no norte e oeste. Na China, as taxas variam de província para província, sendo geralmente muito elevadas no norte, mas relativamente baixas no sul (WONG, 1998; PARKIN, 1998; FITZSIMMONS, 2007).

A compreensão das possíveis causas das diferenças de distribuição e das alterações de incidência e mortalidade associada ao câncer gástrico impõe a necessidade de um criterioso entendimento dos seus mecanismos fisiopatológicos.

## 1.2. Fisiopatologia do câncer gástrico

O início do século 20 trouxe muitos avanços na análise da secreção e histologia gástrica, dos estudos radiológicos contrastados com bário e nas cirurgias gastrointestinais. Isto resultou em numerosos estudos e novas descobertas sobre as relações entre câncer gástrico, secreção ácida gástrica e gastrite, onde até o final de 1930 esta relação foi amplamente reconhecida (MASSARRAT, 2005; GRAHAM, 2010).

Aproximadamente 90% dos cânceres gástricos são adenocarcinomas, que podem ser subclassificados de acordo com a sua localização e padrão histológico. A classificação histopatológica de Jarvi e Lauren subdividiu o adenocarcinoma nos tipos intestinal (bem diferenciado) e difuso (indiferenciado). O tipo intestinal é predominante em pessoas mais velhas, negras e duas vezes mais comum no sexo masculino, com idade média de incidência aos 50,4 anos. Já o tipo difuso geralmente afeta pessoas mais jovens, sem distinção entre os sexos, apresentando pior prognóstico. Em relação a localização anatômica, os dois principais sítios do adenocarcinoma gástrico são: proximal (cárdia) e distal (não cárdia) (LAUREN, 1965; BROWN, 2002; CORREA, 2006; ANDERSON, 2010; WROBLEWSKI, 2010).

Tumores do tipo intestinal predominam em áreas de alto risco, como o Leste Asiático, Europa Oriental, América Central e do Sul, e são responsáveis por grande parte da variação internacional do câncer gástrico. O tipo difuso tem uma distribuição geográfica mais uniforme. Populações migrantes de áreas de alto risco como Japão mostram uma acentuada redução no risco quando mudam para regiões de baixa incidência como os Estados Unidos, e as gerações subsequentes adquirem níveis de risco próximos ao do país de acolhimento. Portanto, estes tumores gástricos predominam em populações de diferentes localizações geográficas, grupos socioeconômicos e raciais, sugerindo tratar-se de doenças distintas, com diferentes etiologias (YAMAMOTO, 2001; CORREA, 2006).

O desenvolvimento do câncer gástrico do tipo intestinal dá-se através de uma série de alterações histológicas, onde em 1988, Pelayo Correa desenhou o modelo da carcinogênese gástrica que inicia com a infecção por *H. pylori* como gatilho para a transição da mucosa normal para gastrite crônica superficial ou não-atrótica, evoluindo posteriormente para gastrite atrótica, metaplasia intestinal, e, finalmente, displasia e adenocarcinoma. O período prolongado de infecção e a susceptibilidade genética do hospedeiro têm grande influência na incidência do câncer gástrico, que aumenta progressivamente com a idade, tendo como pico os 50 a 70 anos de idade (CORREA, 1988; CORREA, 2012).

### 1.3. Fatores de risco e proteção associados ao câncer gástrico

Sendo uma doença de etiologia multifatorial e ainda não totalmente compreendida, a ocorrência do câncer gástrico tem sido associada a fatores de risco (Tabela 1) e de proteção (Tabela 2).

**Tabela 1.** Fatores de risco para câncer gástrico

<b>Fator de risco</b>	<b>OR</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>	<b>Tipo de Estudo</b>
<b><i>Helicobacter pylori</i></b>				
	2.42	Hansen S, et al	2007	Caso Controle
	3.32	F Kamangar, et al	2007	Caso Controle
	3.38	Wang C, et al	2007	Meta análise
	3.00	Bouvard V, et al	2009	Revisão
	1.91	Zhang Z, et al	2011	Caso Controle
	3.20	Wang XQ, et al	2011	Caso Controle
<b>Tabaco</b>				
	2.70	Chen MJ, et al	2000	Caso Controle
	2.09	Kim Y, et al	2007	Coorte
	1.86	Steevens J, et al	2010	Coorte
	1.81	Moy KA, et al	2010	Coorte
	1.76	Tramacere I, et al	2011	Meta análise
	2.70	Wang XQ, et al	2011	Caso Controle
	1.47	Zhang Z, et al	2011	Caso Controle
	2.41	Wan-Guang Yang, et al	2011	Caso Controle
	2.00	Mathew A, et al	2000	Caso Controle
<b>Álcool</b>				
	2.30	Sumathi B	2009	Caso Controle
	1.58	Moy KA, et al	2010	Coorte
	2.27	Wan-Guang Yang, et al	2011	Caso Controle
	1.65	Duell EJ,	2011	Coorte
	1.20	Tramacere I, et al	2012	Meta análise
<b>Carne</b>				
	1.40	Rao DN, et al	2002	Caso Controle
	1.28	Ito LS, et al	2003	Coorte
	2.45	González CA, et al	2006	Coorte
	2.66	Keszei AP, et al	2012	Coorte
	5.40	Kurosawa M	2006	Coorte
<b>Sal</b>				
	1.10	Kim J, et al	2010	Coorte
	3.78	Zhang Z, et al	2011	Caso Controle
	2.01	Peleteiro B, et al	2011	Caso Controle
	1.68	D'Elia L, et al	2012	Meta análise
<b>Obesidade IMC &gt; 30</b>				
	2.12	Wu AH, et al	2001	Caso controle
	2.30	Calle EE, et al	2003	Coorte
	1.46	Lindblad M, et al	2005	Caso controle
	1.50	Kubo A, et al	2006	Meta análise
	1.12	Cho Y, et al	2012	Coorte

### 1.3.1 *Helicobacter pylori*

Por muitas décadas a etiologia do câncer gástrico foi totalmente obscura. Esforços consideráveis foram feitos por pesquisadores de organizações internacionais para explorar e testar a hipótese de que compostos N-nitrosos (principalmente nitrosaminas) presentes em alimentos eram fatores causais. Desde 1983, com a descoberta do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), um bacilo gram negativo que coloniza o estômago, a ênfase mudou gradualmente da busca de carcinógenos químicos ambientais para a etiologia bacteriana (YAMAGUCHI, 2001; CORREA, 2005).

Estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infectada pelo *H. pylori*, e a maioria dos indivíduos colonizados desenvolve inflamação crônica coexistente. Na maioria das pessoas esta colonização não causa sintomas. No entanto, a infecção a longo prazo aumenta significativamente o risco de desenvolver doenças sítio específicas. Entre os indivíduos infectados, cerca de 10% desenvolvem doença ulcerosa péptica, 1 a 3% desenvolvem adenocarcinoma gástrico, e 0.1% desenvolvem linfoma gástrico (MALT). Na fase inicial, o linfoma gástrico pode ser curado completamente através da erradicação do *H. pylori* e, portanto, é considerada a primeira lesão clonal que pode ser eliminada pelo tratamento com antibióticos (WROBLEWSKI, 2010; GOH, 2011; MALFERTHEINER, 2012).

O potencial carcinogênico do *H. pylori* é impulsionado pela interação entre fatores de virulência bacteriana e a resposta imune do hospedeiro. Uma associação positiva foi demonstrada nos pacientes asiáticos carreadores de polimorfismos do gene IL-10-posição 592. Em outro estudo realizado na Colômbia, a toxina CagA do *H. pylori* foi reconhecida como uma oncoproteína, sendo assim proposto um novo biomarcador molecular do risco de câncer entre cepas CagA positivas. A identificação da cadeia de nucleotídeos (AATAAGATA) no sítio de iniciação da translocação do DNA destas cepas é um determinante dos níveis de expressão e sua presença está associada a lesões pré-cancerosas mais avançadas em um grupo de colombianos (ZHU, 2011; BORNSCHEIN, 2011; LOH, 2011).

No ano de 1994, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC) classificou o *H. pylori* como um carcinógeno do grupo I, ou seja, com atividade carcinógena comprovada, para adenocarcinoma distal, e mais recentemente para linfoma gástrico de células B de baixo grau. Na ocasião foi estimado que 60% dos cânceres gástricos e 5,5% do

total de números de casos de câncer registrados em todo o mundo são causados por esta bactéria. Em uma meta-análise de 12 estudos caso-controle sobre a infecção por *H. pylori* e o risco de câncer gástrico distal, foi relatado um risco relativo de 3,0 para os indivíduos infectados, e de 5,9 quando acompanhados por mais de 10 anos (BOUVARD, 2009; CORREA, 2012).

Já no estudo caso controle realizado na China que analisou a interação entre a citotoxina CagA do *H. pylori* e a incidência de câncer gástrico distal, a razão de chances encontrada foi de 3,2 (IC 95% = 1,8 – 5,3). Em outro estudo semelhante também realizado na China, foi levado em consideração apenas a infecção por *H. pylori*, que apresentou uma razão de chances de 1,91 (IC 95% = 1,32 – 2,79) (WANG, 2011; ZHANG, 2011).

Quando analisada a relação entre *H. pylori* e o câncer gástrico precoce, a razão de chances encontrada foi de 3,38 (IC 95% = 2,15 – 5,33) nos indivíduos infectados em relação aos controles sadios, indicando que a infecção está fortemente associada à neoplasia (WANG, 2007).

### **1.3.2 Tabaco**

O tabagismo foi classificado pela IARC como um carcinógeno do grupo I para o câncer gástrico, onde três estudos de coorte realizados na Coreia mostraram uma associação maior entre a duração do tabagismo e a incidência e mortalidade do câncer gástrico em pacientes do sexo masculino. Homens que fumavam de 20 a 39 anos apresentavam um risco 2,09 vezes maior em comparação aos não fumantes, e aqueles que fumavam por mais de 40 anos apresentavam um risco 3,13 maior (KIM, 2007).

Nos países em desenvolvimento, 17% dos cânceres gástricos em homens e 11% em mulheres foram atribuídos ao fumo do tabaco. Em um estudo de coorte realizado no Japão, a fração estimada da população com câncer gástrico atribuído ao tabagismo foi de 28,5% (SHIKATA, 2008).

Na importante meta análise e revisão sistemática realizada em 2008 por Ricardo Ladeira Lopes e colaboradores, observou-se que o risco de câncer gástrico é aumentado em 60% em fumantes do sexo masculino e em 20% nas fumantes do sexo feminino, em comparação com controles que nunca fumaram, e ainda esta associação é menor nos ex-fumantes (LADEIRAS-LOPES, 2008).

Em outra meta análise realizada por Jan Bornschein e colaboradores, a respeito da

associação do tabaco ao câncer de cólon, o risco relativo encontrado foi de 1,76 (IC 95% = 1,54 – 2,01), sendo maior para fumantes atuais (RR = 2,32 - IC 95% = 1,96 - 2,75), mas também elevado para ex-fumantes (RR = 1,62 - IC 95% = 1,40 - 1,87), com uma significativa associação para a dose e duração do hábito de fumar (BORNSCHEIN, 2011; TRAMACERE, 2011).

Relativamente à ingestão de álcool ao tabagismo, observa-se um aumento significativo em duas vezes do risco de câncer gástrico distal em comparação com aqueles controles que nunca fizeram uso de álcool e cigarro. No estudo caso controle realizado em Taiwan por Kristin A. Moy e colaboradores, observou-se efeito sinérgico destes fatores de risco, apresentando risco relativo de 4,6 (IC 95% = 2,8 – 16,8) mesmo quando foram realizados ajustamentos para potenciais fatores de confusão (tabagismo isolado: OR = 2,7 – IC 95% = 1,2 – 5,5; consumo de álcool isolado: OR 2,0 – IC 95% = 1,3 – 4,3) (CHEN, 2000; MOY, 2010).

### 1.3.3 Álcool

A associação entre álcool e câncer gástrico é uma questão em aberto. Em 1988, a Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer concluiu não haver provas suficientes para a carcinogenicidade do álcool sobre o estômago. Em 2007, em uma reavaliação da carcinogenicidade de bebidas alcoólicas, o IARC concluiu que o consumo de álcool pode estar associado com um risco aumentado de câncer, confundido pelo tabagismo e hábitos dietéticos (BAAN, 2007).

Na recente meta-análise de Tramacere e colaboradores realizada na Itália, não foi observada associação entre o consumo moderado de álcool e o risco de câncer gástrico, mas houve relação positiva na ocorrência de consumo elevado de álcool (RR = 1,20 – IC 95% = 1,01 – 1,44). Além disso, foi encontrada uma heterogeneidade significativa para o consumo elevado de álcool por área geográfica, sugerindo que não seria a magnitude do consumo o fator de risco para as comunidades asiáticas, e sim uma maior sensibilidade ao álcool naqueles grupamentos sociais, possivelmente relacionada a polimorfismos das enzimas álcool desidrogenase e aldeído desidrogenase, já relacionados com o aumento do risco para câncer gástrico, esofágico e de cabeça e pescoço no Japão (TRAMACERE, 2012).

Em um estudo de coorte realizado em Shangai por Kristin Moy e colaboradores, os etilistas que consumiam mais de quatro bebidas por dia apresentaram um risco 50% maior em

desenvolver câncer gástrico em relação aos indivíduos que não faziam uso de álcool (HR = 1,46 – IC 95% = 1,05 – 2,04). Relação ainda maior foi encontrada no estudo caso controle de Sumathi e colaboradores no sul da Índia, onde após regressão logística multivariada o risco relativo obtido foi de 2,3 (IC 95% = 1,1 – 4,9) (SUMATHI, 2009; MOY, 2010).

No estudo European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Cohort (EPIC) realizado em 10 países europeus, também foi identificado um risco relativo de 1,65 (IC 95% = 1,06 – 2,58) nos pacientes com consumo de álcool superior a 60 gramas por dia, principalmente para os cânceres de sítio distal de padrão intestinal (GONZÁLES, 2006; DUELL, 2011).

### 1.3.4 Carne

Sabe-se que carnes processadas que contém nitratos como conservantes e que são cozidas em altas temperaturas podem gerar agentes mutagênicos, tais como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que estão associados a um risco relativo de 2,45 (IC 95% = 1,43 – 4,21) para câncer gástrico distal, para consumo de mais de 50 gramas por dia, permanecendo esta relação ainda elevada mesmo quando avaliado apenas o consumo de carne vermelha não processada (RR = 1,73 – IC 95% = 1,03 – 2,88) (YAMAGUCHI, 2001; GOLDMAN, 2003; JAKSZYN, 2006; GONZÁLES, 2006).

Ainda no estudo EPIC, durante o período de 6,5 anos, foram diagnosticados 330 casos de adenocarcinoma gástrico e 65 casos de adenocarcinomas esofágicos. A associação entre o risco de câncer distal e o consumo total de carne foi especialmente elevada nos indivíduos infectados pelo *H. pylori* que consumiam mais de 100 gramas de carne por dia. (RR = 5,32 – IC 95% = 2,10 - 13,4) (GONZÁLES, 2006).

Em uma meta análise recente realizada na América Latina por Patricia Bonequi e colaboradores, os resultados encontrados a respeito do consumo de carne vermelha (OR = 1,73 – IC 95 % = 1,20 – 2,51) e carne processada (OR = 1,64 – IC 95% = 1,08 – 2,48) não diferem dos estudos globais de desenho prospectivo e retrospectivo, apoiando a hipótese de que o consumo excessivo desses itens aumenta o risco de câncer gástrico em até 73% nesta região (BONEQUI, 2012).

### 1.3.5 Sal

Sabe-se que uma dieta rica em sal e alimentos com elevados níveis de compostos N-nitrosos estão associados com o desenvolvimento de câncer gástrico.

Em pesquisa realizada em Portugal por Peleteiro e colaboradores, foram estudados 422 pacientes com câncer gástrico e 649 controles, onde foi analisada a associação da ingestão de sal e sua relação com outros fatores de risco como *H. pylori*, tabagismo e sexo. O grupo com maior ingestão de sal apresentou risco aumentado em relação ao grupo de menor consumo de sal (consumo normal de sal: OR = 2,01 – IC 95% = 1,16 - 3,46; consumo elevado de sal: OR = 2,54 – IC 95% = 1,56 - 4,14). Este risco foi reduzido para os indivíduos com uma geladeira no domicílio (OR = 0,28 – IC 95% = 0,14 - 0,57) (PELETEIRO, 2011).

Na meta-análise de estudos prospectivos de Lanfranco D'Elia e colaboradores realizada na Itália foi observado um aumento do risco de câncer gástrico relacionado com o consumo elevado e moderadamente elevado de sal, apresentando um risco relativo de 1,68 (IC 95% = 1,17 – 2,41) e 1,41 (IC 95% = 1,03 – 1,93) respectivamente (D'ELIA, 2012).

### 1.3.6 Obesidade (IMC > 30)

A obesidade é um dos principais fatores de risco para o câncer gástrico proximal, onde no estudo realizado nos Estados Unidos por Eugenia E. Calle e colaboradores, foi observado que quanto maior o índice de massa corpórea, maior a taxa de mortalidade por câncer de estômago proximal entre os homens (CALLE, 2003).

Na meta-análise realizada na China por Ping Yang e colaboradores, onde foi avaliada a relação entre câncer gástrico e o excesso de massa corpórea, foi observado um aumento de 22% no risco de câncer gástrico (OR = 1,22 – IC 95% = 1,06 – 1,41) nos pacientes com IMC  $\geq 25$  (YANG, 2009).

Também no estudo EPIC, diferentes tipos de atividade física foram avaliados como possíveis fatores de risco para adenocarcinoma esofágico e gástrico. Um total de 420.449 participantes foram seguidos durante 8,8 anos, no período de 1991 a 2000, onde um risco diminuído de câncer gástrico (proximal e distal) foi observado apenas nos praticantes de atividades físicas recreacionais do sexo masculino (GONZÁLES, 2006; SJODAHL, 2007; HUERTA, 2010).

**Tabela 2.** Fatores de proteção para câncer gástrico

Fator de risco	OR	Autor	Ano	Tipo de Estudo
<b>AAS</b>				
	0.73	Meira Epplein, et al	2009	Caso controle
<b>Peixe</b>				
	0.82	Bonequi, et al	2012	Meta análise
	0.80	Nishimoto IN, et al	2002	Caso Controle
	0.88	Ito LS, et al	2003	Coorte
<b>Vegetais</b>				
	0.60	Nishimoto IN, et al	2002	Caso Controle
	0.66	González CA, et al	2006	Coorte
	0.92	Wan-Guang Yang, et al	2011	Caso Controle
<b>Legumes</b>				
	0.24	Zickute J, et al	2005	Caso Controle
	0.4	Sumathi B, et al	2009	Caso Controle
<b>Frutas</b>				
	0.40	Nishimoto IN, et al	2002	Caso Controle
	0.53	Lucenteforte E, et al	2008	Caso Controle
	0.5	Epplein M, et al	2010	Coorte
	0.87	Wan-Guang Yang, et al	2011	Caso Controle
<b>Status socioeconômico</b>				
	0.64	Nagel, et al	2007	Coorte
	0.48	Bonequi, et al	2012	Meta análise

### 1.3.7 AAS

Em uma meta-análise recente, uma redução do risco agrupado para carcinogênese gástrica estava relacionada com o uso de ácido acetilsalicílico (AAS). O efeito protetor do AAS foi melhor no câncer distal e nos indivíduos *H. pylori* positivos. No estudo conduzido no Reino Unido envolvendo 25570 pacientes de 8 ensaios, foram observadas 674 mortes relacionadas ao câncer, e o consumo prolongado de AAS foi relacionado a uma redução no risco de morte por câncer (TIAN, 2010).

Já em outro estudo realizado por Meira Epplein e colaboradores, a associação inversa com o uso regular de aspirina foi observada somente para o subtipo histológico de padrão intestinal (HR = 0,66 – IC 95% = 0,47 – 0,95), em oposição ao subtipo difuso (HR = 0,92 – IC 95% = 0,53 – 1,60), sugerindo que o uso regular de anti-inflamatórios não esteroides (AINES), principalmente a aspirina, por pelo menos duas vezes na semana durante 1 mês ou mais, está associado a uma redução de aproximadamente 30% no risco de desenvolvimento do câncer gástrico. Esta descoberta é fortemente consistente com estudos observacionais anteriores, porém são necessárias mais pesquisas para a confirmação deste achado (EPPLEIN, 2009).

### 1.3.8 Peixe

Existem relatos sobre o possível impacto negativo na incidência de câncer gástrico relacionado ao consumo de peixe, porém até o momento não existem estudos intervencionais identificando esta relação. Na meta-análise e revisão sistemática realizada na China por Shengjun Wu e colaboradores, o risco relativo encontrado foi de 0,87 (IC 95% = 0,71 – 1,07), porém os resultados foram inconclusivos (WU, 2011).

Resultados semelhantes foram encontrados em outra meta-análise realizada na América Latina por Patricia Bonequi e colaboradores, onde o risco relativo encontrado foi de 0.82 (IC 95% = 0.48 – 1.40), porém sem diferença significativa (BONEQUI, 2012).

### 1.3.9 Vegetais e legumes

Sabe-se também que o aumento no consumo de frutas, vegetais e legumes frescos tem efeito protetor em relação ao câncer gástrico, devido às suas concentrações elevadas de antioxidantes, como vitamina C, carotenoides, vitamina E, fibras alimentares e fitoestrógenos.

Em uma meta-análise, foi avaliado o consumo de vegetais frescos e em conserva, onde uma alta ingestão de vegetais frescos foi associada com uma diminuição do risco de câncer gástrico (OR = 0,62 – IC 95% = 0,46-0,85), enquanto que o elevado consumo de vegetais em conserva foi associado com um risco aumentado de neoplasia (OR = 1,28 – IC 95% = 1,06 - 1,53) (KIM, 2010).

Na revisão sistemática e meta análise de estudos de coorte realizada em Portugal por Lunet e colaboradores, foi identificada uma associação inversa entre o consumo de vegetais e a incidência de câncer gástrico (RR = 0,88 - IC 95% = 0,69 – 1,13), sendo mais intensa quanto mais longo o acompanhamento (RR = 0,71 - IC 95 % = 0,53 - 0,94) (LUNET, 2005;LUNET, 2007).

Já em outro estudo realizado por Sumathi e colaboradores, quando avaliou-se somente o consumo de legumes, foi encontrada diferença estatística significativa para proteção ao câncer somente quando o consumo era elevado (OR = 0,40 - IC 95% = 0.20 - 0.90) (SUMATHI, 2009).

### 1.3.10 Frutas

Na revisão sistemática e meta análise de estudos de coorte realizada em Portugal citada anteriormente, foi identificada uma associação inversa entre a ingestão de frutas e a incidência de câncer gástrico (RR = 0,82 - IC 95% = 0,73 - 0,93), sendo mais intensa quando o acompanhamento deu-se por período de 10 ou mais anos (RR = 0,66 - IC 95 % = 0,52 - 0,83) (LUNET, 2005).

No estudo de coorte realizado em Shangai por Meira Epplein e colaboradores, homens com consumo elevado de frutas apresentaram uma diminuição do risco de câncer gástrico do tipo distal (RR = 0,50 – IC 95% = 0,29 – 0,84) (EPPELIN, 2010).

Efeito protetor do consumo de frutas e vegetais também foi encontrado em três estudos caso-controle realizados na China, Brasil e Itália, (frutas: OR = 0,87 – IC 95% = 0,67 – 0,93; vegetais: OR = 0,92 – IC 95% = 0,58 – 0,98), (frutas: OR = 0,40 – IC 95% = 0,20 – 0,80; vegetais: OR = 0,40 – IC 95% = 0,20 – 0,80) e (frutas: OR = 0,53 – IC 95% = 0,30 – 0,93; vegetais: OR = 0,47 – IC 95% = 0,27 – 0,81 respectivamente (NISHIMOTO, 2002; LUCENTEFORTE, 2008; YANG, 2011).

Na meta análise realizada na América Latina citada anteriormente, também foi encontrada uma associação inversa significativa, apresentando uma diminuição no risco de câncer em 32% (OR = 0,68 – IC 95% = 0,49 – 0,94) (BONEQUI, 2012).

### 1.3.11 Status socioeconômico

Em uma subdivisão do estudo EPIC (EURGAST), a maior posição socioeconômica foi associada a um risco reduzido de adenocarcinoma gástrico, principalmente nos tipos proximais (OR = 0,42 - IC 95% = 0,20 - 0,89) ou do subtipo histológico intestinal (OR = 0,13 - IC 95% = 0,04 - 0,44) sugerindo diferentes perfis de risco de acordo com o nível de escolaridade. O ensino superior foi significativamente associado a um risco reduzido de câncer gástrico quando comparado com menores níveis de educação (OR = 0,64 – IC 95% = 0,43 - 0,98) (NAGEL, 2007).

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo realizado na América Latina já citado anteriormente, onde foi observada uma diminuição de 38% no risco de desenvolver câncer gástrico nos indivíduos com maiores níveis de educação (BONEQUI, 2012).

Embora a susceptibilidade às várias doenças possa variar, o desfecho, a partir das

lesões pré-neoplásicas até o desenvolvimento da maioria das neoplasias malignas em adultos, segue o modelo epidemiológico de causalidade, que é modulado pela interação de conjuntos de fatores etiológicos: a susceptibilidade genética do hospedeiro, aqueles relacionados com o ambiente externo e, neste caso, os ligados ao agente infeccioso (PEEK, 2002; CORREA, 2010; CORREA, 2012).

Indubitavelmente, durante os últimos 20 anos, contribuições importantes têm sido apresentadas para lançar luz sobre os fatores de risco do câncer do estômago. Entretanto, resta ainda a necessidade urgente – ante ao seu mau prognóstico - de uma melhor compreensão das causas subjacentes a tal mazela, a fim de definir meios efetivos de prevenção (ASOMBANG, 2012).

Para o planejamento e avaliação das atividades de controle do câncer gástrico, detalhadas análises demográficas poderão possibilitar o desenvolvimento de métodos de triagem e estudos de intervenção. Para tanto, faz-se necessária uma análise global da incidência de cada fator de risco através de pesquisas em grande escala e da criação de bancos de dados que permitam analisar, em diferentes meios culturais, os hábitos de cada população. Através desta abordagem, políticas de saúde pública poderão ser traçadas visando as especificidades de cada nação (CREW, 2006).

#### **1.4. Pesquisas baseadas em bancos de dados**

Bancos eletrônicos de dados de saúde têm sido amplamente utilizados em pesquisas nas últimas décadas. Em termos mais básicos, um banco de dados é definido como uma coleção de dados relacionados e organizados para acesso conveniente, geralmente por meio de um sistema de computador.

Esses bancos de dados são derivados de registros de saúde coletados rotineiramente através da prática clínica diária, onde com grande número de casos e períodos longos de observação, tornam-se potenciais únicos em pesquisa em saúde e podem ser muito valiosos se divulgados para pesquisadores, permitindo assim uma análise secundária, ficando o acesso a estes dados sujeito a desafios legais e técnicos (JUTTE, 2011).

Neste enfoque, surge a Informática em Saúde Pública, uma nova área de pesquisa relacionada à Informática Médica, com o objetivo de promover a saúde das populações, através da aplicação sistemática da informação e ciência da computação e tecnologia para a prática de saúde pública, pesquisa e aprendizagem, como por exemplo nos serviços sociais e

de saúde (CHEN, 2011; HOSTGAARD, 2012).

Uma das aplicações desta área, dá-se através das bases de dados administrativos ligadas, que são um poderoso recurso para estudar importantes questões de saúde pública sem comprometer a confidencialidade. Os principais dados disponíveis para ligação incluem serviços de saúde utilizados, registos populacionais, local de residência, laços familiares, nível educacional e uso de serviços sociais. O cruzamento de dados para grandes populações de indivíduos através de diferentes fontes e períodos permite uma gama de possibilidades de investigação, incluindo a capacidade para estudar associações de doença e exposição de baixa prevalência, utilização de serviços, padrões de doenças crônicas, mecanismos de causalidade e o curso de vida da população (KARMEL, 2007).

Trata-se de uma oportunidade para criar novos dados a partir de fontes existentes, através da fusão de dados provenientes de diferentes autoridades e de grandes populações, representando baixo custo em saúde pública (JUTTE, 2011).

### **1.5. Bancos de dados em pesquisa do câncer**

Para facilitar a pesquisa da epidemiologia do câncer, criou-se a International Agency for Reserch on Cancer (IARC), cujo objetivo é promover a colaboração internacional na pesquisa do câncer.

A agência é interdisciplinar, reunindo competências em epidemiologia, ciências de laboratório e bioestatística, permitindo assim identificar as causas do câncer e gerar medidas preventivas.

Uma característica importante da IARC é a sua experiência na coordenação de pesquisas em todos os países e organizações, onde o seu papel independente como uma organização internacional facilita esta atividade.

A Agência tem um interesse particular na realização de pesquisas em países de baixa e média renda, através de parcerias e colaborações com pesquisadores nessas regiões.

A IARC tem um papel importante na descrição da carga mundial de câncer, através da cooperação e assistência com os registos de câncer e no monitoramento de variações geográficas e as tendências ao longo do tempo.

A ênfase está em elucidar o papel de fatores de riscos ambientais e de estilos de vida e estudar sua interação com fundo genético em estudos de base populacional e de modelos

apropriados experimentais. Esta ênfase reflete o entendimento de que a maioria dos tipos de câncer são, direta ou indiretamente, ligados a fatores ambientais e, portanto, são evitáveis.

O Programa de Monografias da IARC é um elemento fundamental das atividades da agência, com grupos de peritos internacionais que trabalham avaliando a evidência da carcinogenicidade de exposições específicas. A Agência também se comprometeu a estudar abordagens para a detecção precoce do câncer e na avaliação de estratégias de prevenção.

Outro projeto muito importante que está sob coordenação da IARC é o biobank, que conta com mais de 10 milhões de amostras bem caracterizadas para 1 milhão de indivíduos em todo o mundo. Este recurso permite a aplicação de inovadoras metodologias baseadas em laboratório para estudar as causas, detecção precoce e prevenção do câncer por meio de estudos de colaboração com vários parceiros internacionais.

Entre as principais publicações estão a incidência de câncer nos cinco continentes e o GLOBOCAN.

## **1.6. GLOBOCAN**

Nos últimos 30 anos, a IARC publicou estimativas regulares da incidência e mortalidade por câncer em várias regiões do mundo e, mais recentemente, a nível nacional através do GLOBOCAN. A última publicação é datada do ano de 2008.

O objetivo deste projeto é fornecer estimativas contemporâneas da incidência, mortalidade e prevalência dos principais tipos de câncer, a nível nacional, para 184 países do mundo, através da utilização de novas fontes de dados e métodos aperfeiçoados de estimação. Os resultados da coleta de 2008 podem ser resumidos da seguinte maneira:

1. Dados de incidência nacional - sistematicamente coletados por países membros da IARC (62 países).
2. Dados de um ou múltiplos registros locais – apresentados pela média ponderada (75 países)
3. Dados derivados de frequências conhecidas de todos os tipos de câncer - ajustados pela frequência relativa conhecida de cada tipo (13 países).
4. Sem dados coletados – apresentam-se os dados de países vizinhos, na mesma região geográfica (34 países)

As estimativas são apresentadas separadamente para cada sexo, e também divididas em 10 grupos etários. Baseiam-se nos dados mais recentes disponíveis no IARC e em informações publicamente disponíveis na internet, basicamente de registros de câncer disponíveis em bases de dados populacionais. Estes podem cobrir toda a população nacional, mas mais frequentemente cobrir áreas menores, subnacionais e, particularmente em países em desenvolvimento, apenas as grandes cidades.

Além disso, o grau de atraso nos dados disponíveis foi levado em consideração através de previsões da computação. Embora as tendências históricas não se manterão no futuro, as previsões com base em padrões de tendência lineares têm mostrado, empiricamente, serem razoavelmente precisas, particularmente a curto prazo.

Quando os dados históricos e um número suficiente de casos registrados estavam disponíveis, as taxas de incidência foram projetadas para 2008. Caso contrário, as taxas de incidência do período mais recente foram aplicadas.

Modelos regionais foram utilizados quando da ausência de dados de incidência específicos de países ou locais, ou quando foram considerados de qualidade insuficiente. Na ausência de dados foram utilizados os valores de países vizinhos da mesma região (FERLAY, 2010).

As estatísticas de mortalidade são coletadas e disponibilizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS). As vantagens são uma cobertura nacional e disponibilidade a longo prazo, embora nem todos os conjuntos de dados sejam da mesma qualidade. Para alguns países, a cobertura da população está incompleta, de modo que as taxas de mortalidade produzidas sejam implausivelmente baixas, e nos outros, a qualidade do registro de causa da morte é pobre. Enquanto quase todos os países europeus e americanos tenham sistemas de registro de morte abrangentes, a maioria dos países africanos e asiáticos (incluindo os países populosos da Nigéria, Índia e Indonésia) não possuem.

## 2. MÉTODOS

### 2.1. Bases de dados

As incidências de câncer de estômago em 184 países foram obtidas a partir da base de dados pública mantida pelo Projeto GLOBOCAN da Agência Internacional para Pesquisa sobre Câncer (IARC), da OMS. Utilizou-se como base os dados referentes ao ano de 2008.

Para a identificação dos fatores de risco e proteção, foi realizada ampla revisão da literatura publicada, a partir dos sistemas de busca Medline e Pubmed, através do uso das seguintes palavras-chaves e limitadores: *gastric cancer, risk factors, etiology, epidemiology, diet factors, fruit consumption, vegetables consumption, meat consumption, fish consumption, salt consumption, alcohol intake, tobacco and cigarettes consumption, helicobacter pylori, overweight, obesity, lifestyle habits, public database, public health research, cancer registry, ecological study*. Caracterizados tais fatores, foi realizada busca específica de bases de dados associáveis à exposição aos fatores identificados, através de mecanismos de busca (Google) e de referências encontradas nas páginas Web de agências governamentais e não-governamentais ligadas a cada marcador.

1. *Helicobacter pylori*: por não existir uma base de dados mundial com os valores de incidência e prevalência da colonização pelo agente, foram analisados dados de pesquisas publicadas entre 1990 a 2012 no Pubmed e Medline, através do uso das palavras chaves: *helicobacter pylori, helicobacter, h. pylori*, e dos limitadores *incidence, prevalence e epidemiology*. (Tabela 3)

**Tabela 3.** Prevalência de colonização por *Helicobacter pylori*, por ordem de frequência.

País	Prevalência	Autor	Ano
Moçambique	94,5%	Carrilho C, et al	2009
Bangladesh	92,0%	Fock K, et al	2008
Emirados Árabes Unidos	90,0%	Novis B, et al	1998
Federação da Rússia	88,0%	Brown L	2000
Kuwait	86,0%	Hussein N	2010
Brasil	85,0%	Brown L	2000
Egito	84,0%	Hussein N	2010
Madagascar	82,0%	Ramanampamonjy R M, et al	2007
México	81,0%	Brown L	2000
Índia	81,0%	Ramakrishna B S	2006
Cazaquistão	79,5%	Nurgalieva Z, et al	2002
Polônia	79,0%	Brown L	2000
Barem	79,0%	Hussein N	2010

**Tabela 3 – continuação.** Prevalência de colonização por *Helicobacter pylori*, por ordem de frequência.

<b>País</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Autor</b>	<b>Ano</b>
Jordânia	77,5%	Hussein N	2010
Uzbequistão	76,4%	Abdiev S, et al	2008
Vietnam	74,6%	Fock K, et al	2008
Tailândia	74,0%	Perez-Perez G, et al	1990
Chile	73,0%	Goh K, et al	2011
China	71,7%	Goh K, et al	2011
Turquia	71,3%	Goh K, et al	2011
Albânia	70,7%	Azevedo N, et al	2009
Geórgia	70,2%	Olivares A, et al	2006
Estônia	69,0%	Thjodleifsson B, et al	2007
Marrocos	69,0%	Goh K, et al	2011
Israel	68,5%	Novis B, et al	1998
Iran	68,3%	Azevedo N, et al	2009
Portugal	67,5%	Rothenbacher D, et al	2003
Nigéria	67,4%	Goh K, et al	2011
Arábia Saudita	67,0%	Marie M	2008
República da África do Sul	66,1%	Goh K, et al	2011
Grécia	65,0%	Rothenbacher D, et al	2003
Croácia	64,0%	Marusic M, et al	2008
Tunísia	63,0%	Ford A, et al	2010
Nepal	57,0%	Brown L	2000
Nova Zelândia	57,0%	Brown L	2000
Quênia	54,8%	Kimang'a A N, et al	2010
Alemanha	51,9%	Schöttker B, et al	2012
Irlanda	50,0%	Brown L	2000
Peru	49,7%	Ramírez-Ramos A, et al	2005
República da Coreia	46,6%	Kim J, et al	2001
Islândia	46,5%	Rothenbacher D, et al	2003
Espanha	43,0%	Brown L	2000
República Checa	41,9%	Bures J, et al	2006
Japão	39,0%	Fujisawa T, et al	1999
Bélgica	36,0%	Rothenbacher D, et al	2003
Eslováquia	35,0%	Kuzela L, et al	2012
Noruega	33,0%	Ford A, et al	2010
Itália	32,0%	Rothenbacher D, et al	2003
Singapura	31,0%	Fock K	1997
Holanda	27,4%	Brown L	2000
Dinamarca	26,0%	Brown L	2000
Reino Unido	26,0%	Ford A, et al	2010
Canadá	23,1%	Naja F, et al	2007
Estados Unidos da América	18,0%	Brown L	2000
Austrália	15,5%	Goh K, et al	2011
Malásia	14,2%	Azevedo N, et al	2009
Suécia	11,0%	Thjodleifsson B, et al	2007

2. Tabaco: dados coletados a partir da base de dados *Global Health Observatory Data Repository* da OMS que fornece acesso a mais de 50 bancos de dados em tópicos de saúde, entre eles o World Health Statistics que traz os dados referentes a este fator de risco. Variável de referência utilizada: porcentagem da população que usa qualquer produto derivado do tabaco (taxa padronizada por idade). Disponível em: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=2250>

3. Álcool: dados coletados a partir da base de dados *World Health Statistics da Global Health Observatory Data Repository* da OMS. Variável de referência utilizada: litros de álcool puro/pessoa/ano. Disponível em: <http://apps.who.int/ghodata/?vid=2250>

4. Obesidade: dados coletados a partir da base de dados *World Health Statistics da Global Health Observatory Data Repository* da OMS. Variável de referência utilizada: porcentagem de adultos maiores de 20 anos que apresenta Índice de Massa Corpórea (IMC) > 30. Disponível em: [http://apps.who.int/gho/indicatorregistry/App\\_Main/view\\_indicator.aspx?iid=2389](http://apps.who.int/gho/indicatorregistry/App_Main/view_indicator.aspx?iid=2389)

5. Consumo de frutas, vegetais e legumes: dados coletados a partir da ferramenta FAOSTAT da base de dados da Organização para Alimentação e Agricultura (FAO) das Nações Unidas, que contém séries temporais de registros de mais de 210 países e territórios que abrangem a agricultura, nutrição, a pesca, a silvicultura, além de áreas temáticas como produção, comércio e consumo. Variável de referência utilizada: consumo em gramas/pessoa/dia. Disponível em: <http://faostat.fao.org/?lang=en>

6. Consumo de carne e peixe: dados coletados a partir da ferramenta FAOSTAT da base de dados da Organização para Alimentação e Agricultura (FAO) das Nações Unidas. Variável de referência utilizada: consumo em gramas/pessoa/dia. Disponível em: <http://faostat.fao.org/?lang=en>

7. Consumo de sal: não conseguimos encontrar bases de dados que apresentassem o consumo médio de sal por países ou consumo em grama/pessoa/dia. Encontramos apenas o percentual de domicílios que usam sal comestível enriquecido com iodo.

8. IDH: dados coletados a partir da base de dados do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do *Human Development Report* da Organização das Nações Unidas, que mensura o desenvolvimento através da combinação de indicadores de expectativa de vida, nível educacional e renda, servindo como um quadro de referência para o desenvolvimento social e econômico mundial. Disponível em: <http://hdr.undp.org/en/statistics/hdi/>

## 2.2. Análise estatística

O relacionamento bivariado das características foi estudado primariamente a partir da plotagem dos dados de incidência de câncer gástrico e dos vários indicadores numéricos associados ao risco, em gráficos de dispersão.

Ante à evidência de que a incidência da câncer gástrico nos 183 países não apresentava distribuição normal (teste de Kolmogorov-Smirnov com  $p < 0,001$ ) ou simétrica (análise de histograma), a distribuição da incidência foi categorizada a partir de seus percentis (10, 25, 50, 75 e 90). Nova análise gráfica da associação entre a incidência de câncer (categorizada) e as medidas de exposição a cada fator de risco foi realizada, através de diagramas de caixa (*box-plot*), sugerindo tendências de diferenças entre as faixas de incidência extremas.

O teste de Mann-Whitney foi então utilizado para testar as diferenças das medidas de exposição a cada fator de risco entre as faixas de incidência extremas (menor que o percentil 25 e maior que o percentil 75).

O banco de dados da pesquisa foi criado pelo uso do software MS-Excel e a análise de dados pelo SPSS v. 13.0, considerado um nível de significância de 0,05.

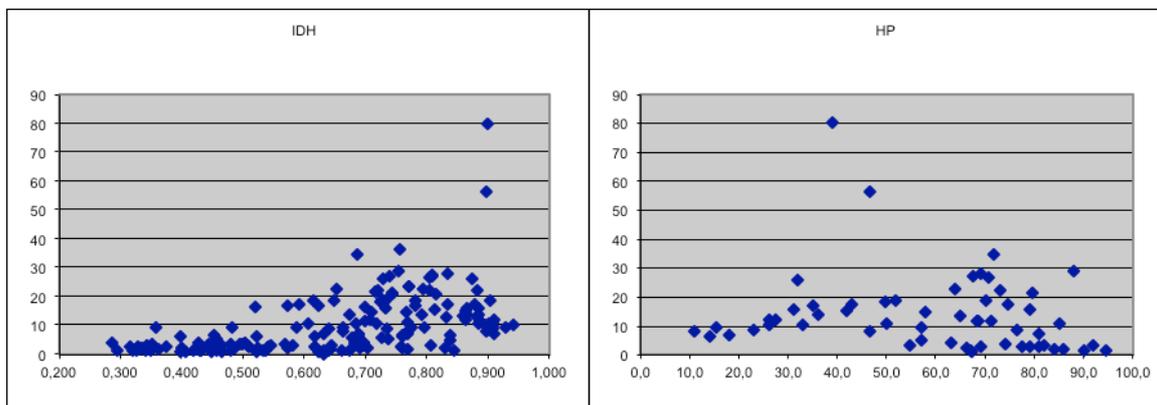
Por se tratar de método de pesquisa através do uso de bancos de dados de acesso público, foi desnecessária a autorização expressa dos mantenedores de tais dados, cujas fontes serão adequadamente citadas à divulgação dos resultados do presente estudo, conforme recomendação das fontes.

Por se tratar de manuseio de dados populacionais, os pesquisadores foram incapazes de identificar quaisquer conflitos éticos ou de interesse na execução da pesquisa proposta, dispensando-se a análise do Comitê de Ética em Pesquisa.

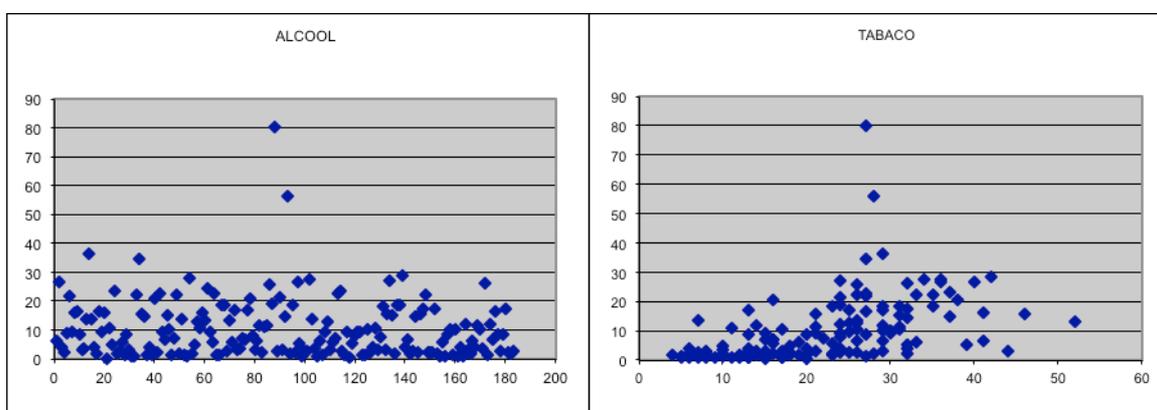
### 3. RESULTADOS

Considerado o cruzamento de variáveis de diferentes bancos de dados, que fundamenta a presente pesquisa, era previsível que não pudessem ser encontrados valores para a totalidade dos países, em relação a cada fator de risco sob estudo. Assim, a disponibilidade de dados, considerados os 183 países dos quais se dispunha o valor da incidência do câncer gástrico, variou de 58 países para a prevalência de *H. Pylori*, e 172 países para o consumo de álcool e obesidade (Tabela 4 em Anexos).

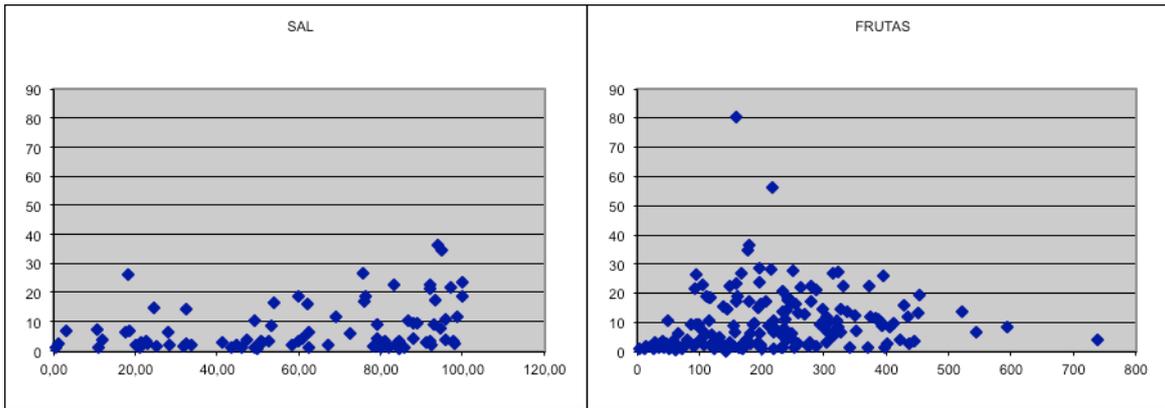
A associação da incidência de câncer gástrico e dos vários indicadores associados ao risco pode ser observada nos gráficos de dispersão, tal como se segue (Figura 1A, 1B, 1C, 1D, 1E e 1F).



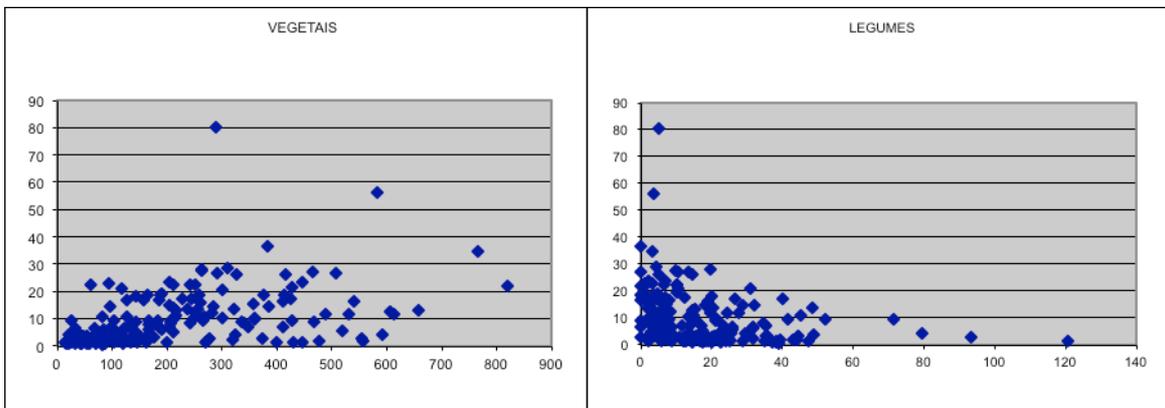
**Figura 1A** – Gráficos de dispersão do IDH e Prevalência de *H. Pilory* com a incidência e câncer gástrico



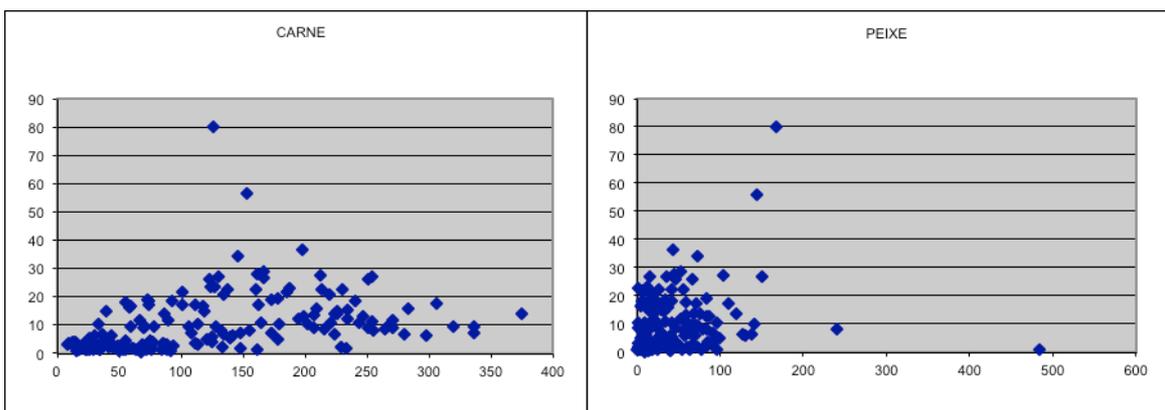
**Figura 1B** – Gráficos de dispersão do Consumo de Álcool e de Tabaco com a incidência e câncer gástrico



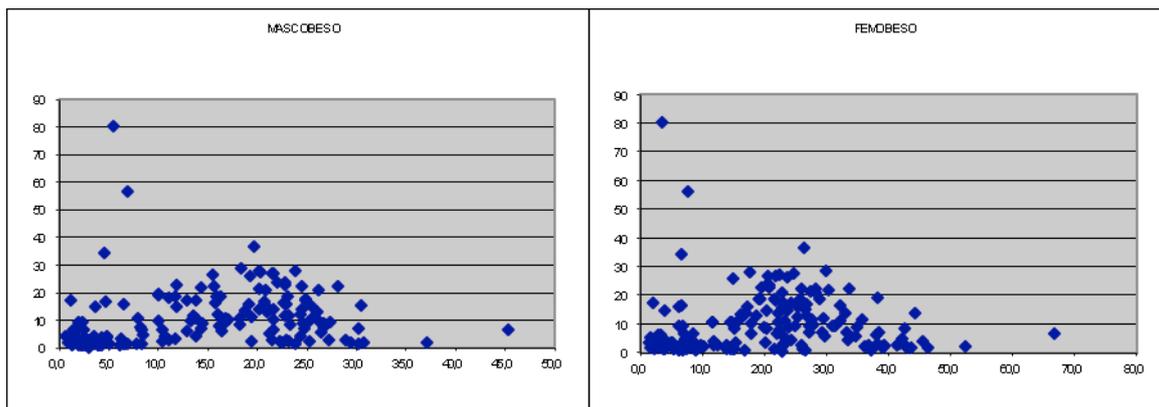
**Figura 1C** – Gráficos de dispersão do Consumo de Sal Iodado e de Frutas com a incidência e câncer gástrico



**Figura 1D** – Gráficos de dispersão do consumo de Vegetais e Legumes com a incidência e câncer gástrico



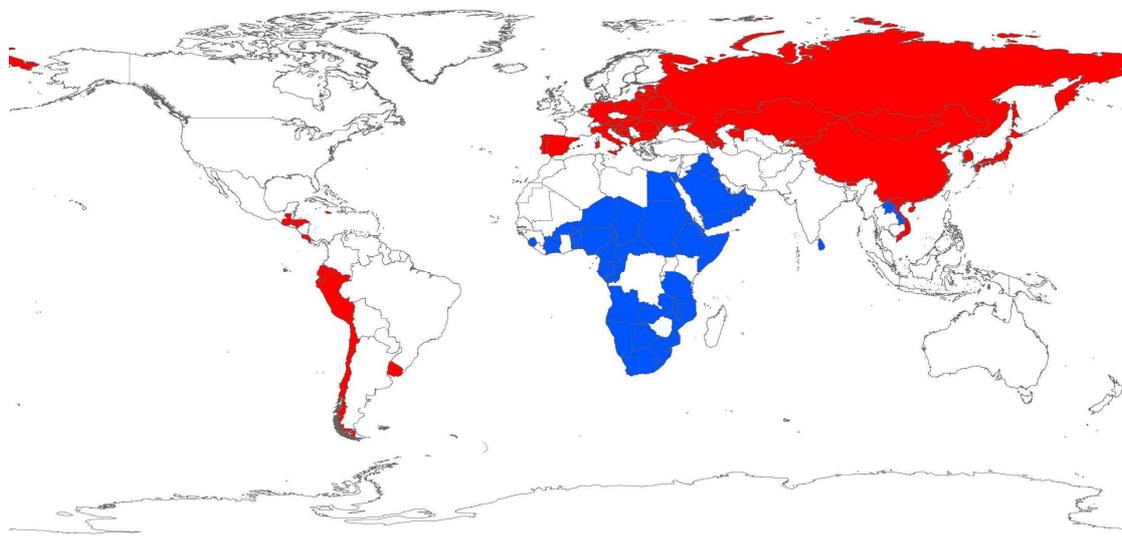
**Figura 1E** – Gráficos de dispersão do consumo de Carne e Peixe com a incidência e câncer gástrico



**Figura 1F** – Gráficos de dispersão da prevalência de Obesidade no Sexo Masculino (MASC OBESO) e no Sexo Feminino (FEMOBESO) com a incidência e câncer gástrico

À análise visual, as correlações entre a incidência de câncer gástrico com as variáveis em estudo sugeriam ser fracas ou inexistentes.

Sendo assim, procedeu-se à categorização das incidências nos vários países a partir de suas faixas extremas em percentis, identificando-se assim aqueles com incidências de câncer menores que o percentil 25 (<P25) e aqueles com incidências maiores que o percentil 75 (>P75), que seguem listados na Tabela 5 e cuja distribuição geográfica está ilustrada no Mapa Mundi da figura 2.



Legenda: VERMELHO: Países categorizados com percentil > 75 | AZUL: Países categorizados com percentil < 25

**Figura 2** – Mapa com os países de incidências extremas do câncer gástrico

**Tabela 5.** Países categorizados segundo as incidências extremas e suas respectivas incidências de câncer gástrico

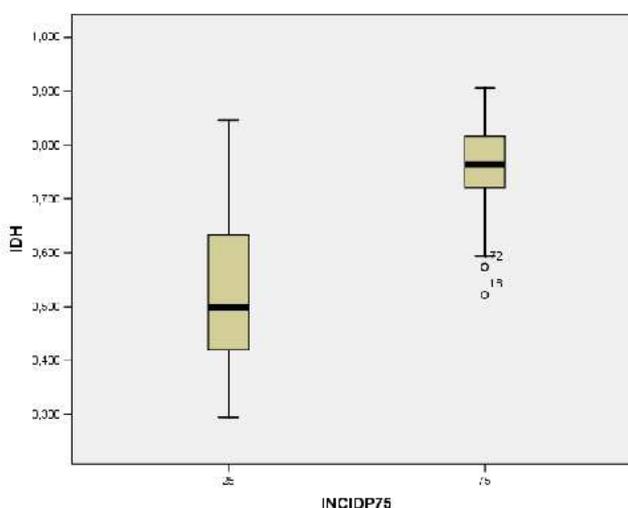
<b>&lt; P25</b>	<b>Incidência</b>	<b>&gt; P75</b>	<b>Incidência</b>
Botswana	0.2	Taipé Chinesa	15.6
Namíbia	0.7	Polónia	15.6
Malawi	0.8	Singapura	15.8
Lesotho	0.9	Áustria	15.9
Sudão	1.0	Bósnia e Herzegovina	16.2
Suazilândia	1.0	Azerbaijão	16.4
Tanzânia	1.0	Butão	16.6
República Centro Africana	1.1	Uruguai	16.7
Chad	1.1	Guatemala	17.0
Eritreia	1.1	Honduras	17.0
Gâmbia	1.1	Eslováquia	17.2
Camarões	1.2	Vietnam	17.3
Comoros	1.2	Espanha	17.5
Guiné Equatorial	1.2	Peru	18.1
Gabão	1.2	Geórgia	18.6
Níger	1.2	Alemanha	18.6
Nigéria	1.2	Quirguistão	18.6
República do Congo	1.3	Romênia	18.7
Djibouti	1.3	Moldávia	18.8
Faixa de Gaza	1.3	Jamaica	19.3
Maldivas	1.3	Hungria	20.8
Moçambique	1.5	Costa Rica	20.9
Síria	1.5	Cazaquistão	21.4
Emirados Árabes Unidos	1.5	Armênia	21.8
Arábia Saudita	1.7	Eslovênia	22.3
Egito	1.8	Chile	22.4
Togo	1.8	Equador	22.4
Benin	1.9	Corácia	22.6
Burkina Faso	1.9	Mongólia	22.8
Etiópia	1.9	Macedônia	22.9
Zâmbia	1.9	Bulgária	23.5
Kuwait	2.0	Montenegro	23.6
Qatar	2.0	Itália	26.0
Sri Lanka	2.0	Ucrânia	26.2
Iraque	2.1	Látvia	26.8
Yemên	2.1	Albânia	26.9
Angola	2.2	Portugal	27.1
Serra Leoa	2.2	Lituânia	27.6
República da África do Sul	2.2	Estônia	27.9
Costa do Marfim	2.4	Rússia	28.7
Laos	2.4	China	34.5
Omã	2.4	Belarus	36.4
Somália	2.4	República da Coreia	56.3
Ilhas Salomão	2.5	Japão	80.2
Gana	2.6		
Líbia	2.6		
Vanuatu	2.6		

<P25: países com incidência inferior ao percentil 25; >P75: países com incidência superior ao percentil 75

Com a categorização das incidências, utilizou-se o teste de Mann-Whitney para testar as diferenças das medidas de exposição a cada fator de risco entre as faixas de incidência extremas, cujos resultados estão apresentados na Tabela 6.

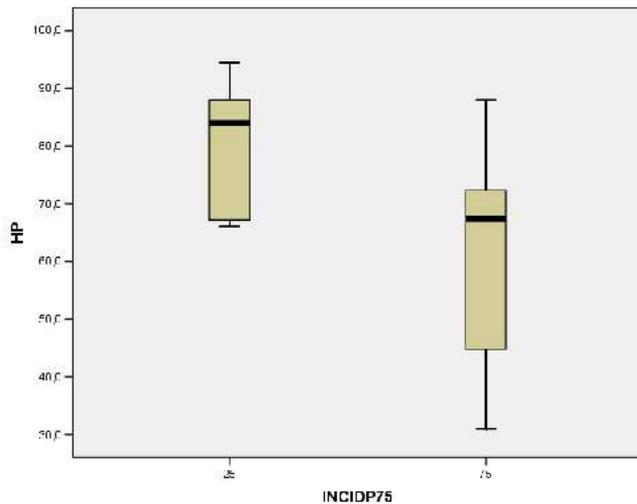
Não foi encontrada diferença significativa para os fatores de risco peixe e obesidade no sexo feminino.

Os países com os valores extremos superiores (>P75) das incidências de câncer gástrico apresentavam IDH médio significativamente maior (0,76019 vs. 0,52404) que aqueles com os valores extremos inferiores (<P25), o que pode também ser observado no diagrama de caixas abaixo (Figura 3) e na Tabela 6.



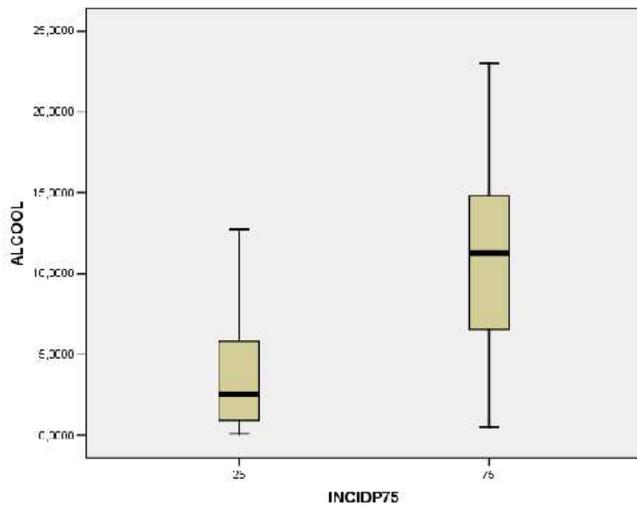
**Figura 3** – Diagrama de caixa - distribuição do IDH segundo os extremos de incidência de câncer

Considerada a limitação imposta pelo pequeno número de países estudados acerca da colonização por *Helicobacter pylori* (N=58), observou-se diferença significativa ( $p=0,046$ ) entre as médias dos países de incidências extremas de câncer gástrico, embora a maior taxa de colonização tivesse sido observada nos países de menor incidência do câncer (<P25), tal como se observa no diagrama de caixas abaixo (Figura 4) e na Tabela 6.



**Figura 4** – Diagrama de caixa - distribuição da prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* segundo os extremos de incidência de câncer

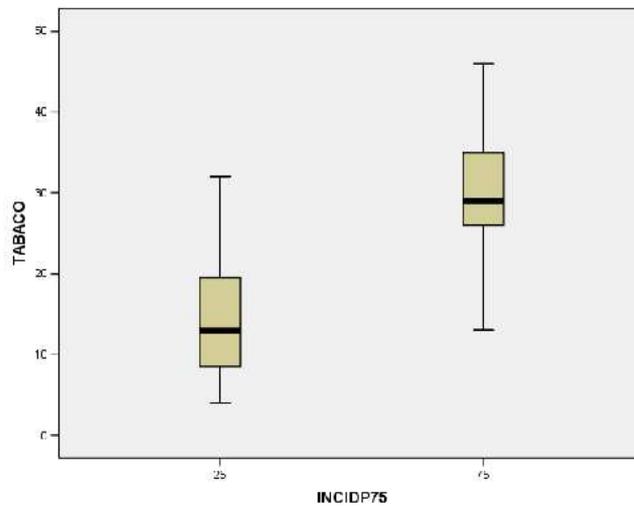
Já o consumo de álcool apresentou relação com as maiores incidências de câncer gástrico, onde a média de consumo de 10,60 litros/habitante/ano foi significativamente maior que a encontrada nos países agrupados abaixo do percentil 25 (3,75 litros/pessoa/ano). Esta diferença é perceptível no diagrama de caixas abaixo (Figura 5) e na Tabela 6.



**Figura 5** – Diagrama de caixa - distribuição do consumo de álcool segundo os extremos de incidência de câncer

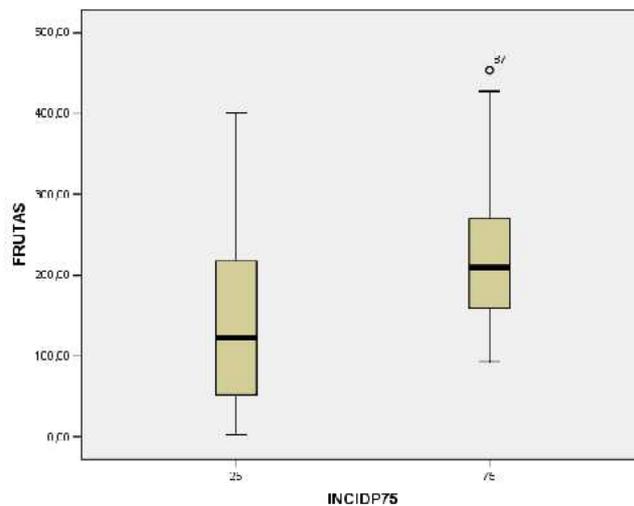
Da mesma forma, o consumo de derivados do tabaco também se mostrou associado aos países com as maiores incidências de câncer gástrico, com uma média de 30,03% dos habitantes sendo de consumidores de qualquer produto derivado do tabaco, em comparação com a média de 14,47% entre nos países com incidência de câncer abaixo do percentil 25.

Estes dados também estão ilustrados no diagrama de caixas abaixo (Figura 6) e relatados na Tabela 6.



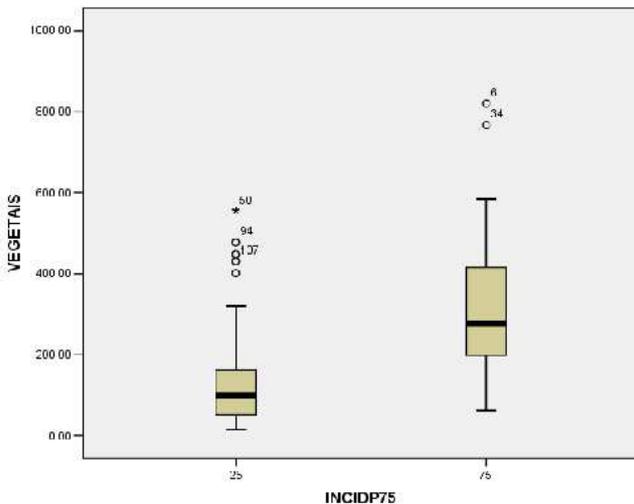
**Figura 6** – Diagrama de caixa - distribuição do consumo de tabaco segundo os extremos de incidência de câncer

O maior consumo de frutas se mostrou relacionado às maiores incidências de câncer gástrico. Um consumo médio de 222,9 gramas/dia foi observado entre os países com incidência acima do percentil 75, e de 145,8 gramas/dia entre os países com incidência abaixo do percentil 25, tal como o ilustrado no diagrama de caixas abaixo (Figura 7) e resumido na Tabela 6.



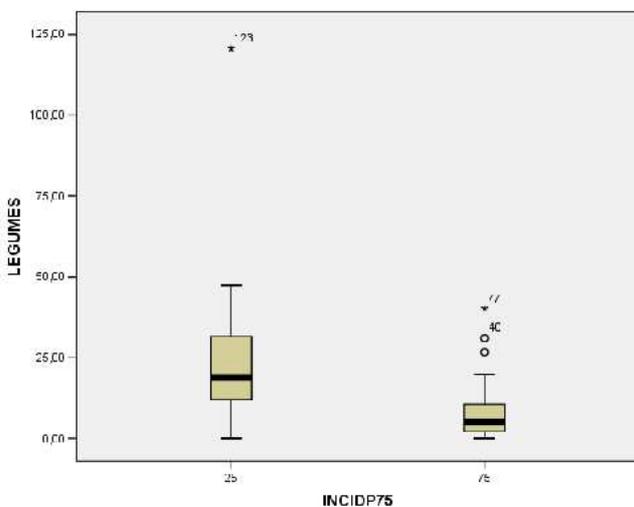
**Figura 7** – Diagrama de caixa - distribuição do consumo de frutas segundo os extremos de incidência de câncer

Mesmo tipo de associação foi encontrado para o consumo de vegetais, onde foi observada a média de consumo de 318,7 gramas/dia entre os países com maiores incidências de câncer gástrico, e média de 154,4 gramas/dia entre os países abaixo do percentil 25 da distribuição de incidências de câncer. Esta diferença é perceptível no diagrama de caixas abaixo (Figura 8) e na Tabela 6.



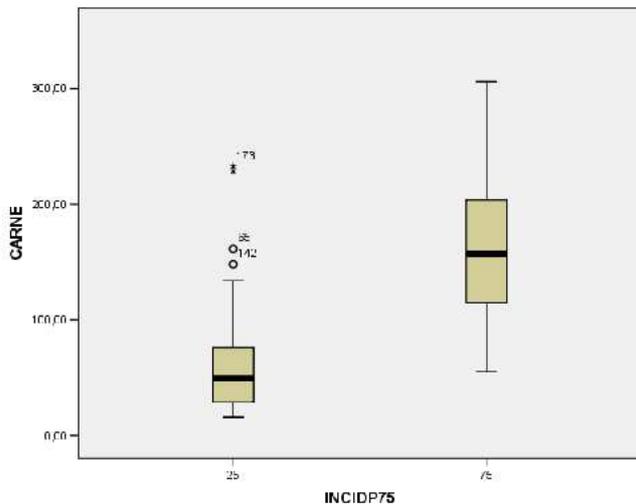
**Figura 8** – Diagrama de caixa - distribuição do consumo de vegetais segundo os extremos de incidência de câncer

Entretanto, o maior consumo de legumes se mostrou significativamente associado às menores incidências de câncer gástrico. Este achado também foi evidenciado pelo diagrama de caixas abaixo (Figura 9) e relacionado na Tabela 6.



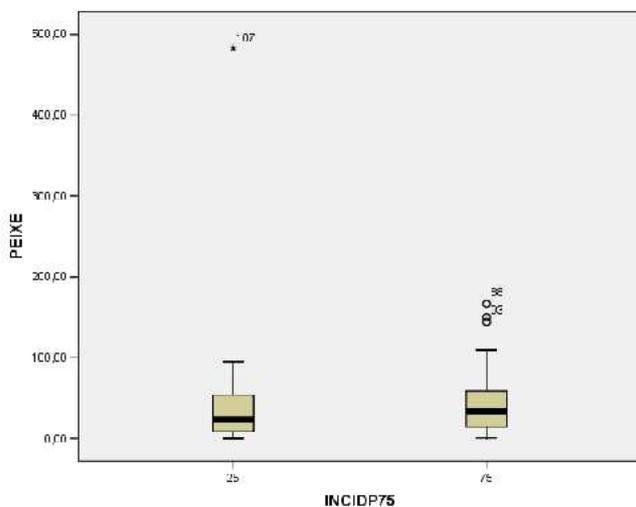
**Figura 9** – Diagrama de caixa - distribuição do consumo de legumes segundo os extremos de incidência de câncer

O maior consumo *per capita* de carne mostrou relação com as maiores incidências de câncer gástrico, sendo a média de consumo de 157,1 gramas/dia/pessoa encontrada nos países agrupados acima do percentil 75 da distribuição de incidência de câncer gástrico, e uma média de 63,3 gramas/dia/pessoa nos países abaixo do percentil 25. Estes dados também foram ilustrados através do diagrama de caixas abaixo (Figura 10) e listados na Tabela 6.



**Figura 10** – Diagrama de caixa - distribuição do consumo de carne segundo os extremos de incidência de câncer

Por outro lado, não foi observada associação significativa para o consumo médio de peixe (Figura 11) e as taxas populacionais de obesidade feminina (Figura 12). Estes dados encontram-se também na Tabela 6.



**Figura 11** – Diagrama de caixa - distribuição do consumo de carne segundo os extremos de incidência de câncer



**Tabela 6.** Associação entre a incidência do câncer gástrico com os fatores de risco e proteção, por teste de Mann-Whitney.

Fator de Risco	N	Faixas de percentil da incidência de câncer gástrico						P
		<P25			>P75			
		N	Média	Desvio Padrão	N	Média	Desvio Padrão	
<b>IDH</b>	171	46	0,52	0,14	43	0,76	0,09	0,000
<i>H. pylori</i> <sup>1</sup>	58	7	79,28	12,10	19	59,75	17,86	0,046
<b>Álcool</b> <sup>2</sup>	172	45	3,74	3,42	43	10,59	5,17	0,000
<b>Tabaco</b> <sup>3</sup>	132	36	14,47	7,27	35	30,03	7,11	0,000
<b>Frutas</b> <sup>4</sup>	165	42	145,84	109,74	40	222,90	89,92	0,001
<b>Vegetais</b> <sup>5</sup>	165	42	154,35	151,55	40	318,66	167,25	0,000
<b>Legumes</b> <sup>6</sup>	165	42	23,08	19,88	41	8,42	8,91	0,000
<b>Carne</b> <sup>7</sup>	165	42	63,26	51,07	42	157,05	63,16	0,000
<b>Peixe</b> <sup>8</sup>	162	42	42,56	74,83	38	44,93	42,14	0,260
<b>Obesidade no sexo masculino</b> <sup>9</sup>	172	46	9,56	102,11	42	17,03	67,73	0,000
<b>Obesidade no sexo feminino</b> <sup>10</sup>	172	46	18,94	150,44	42	21,66	81,28	0,100

Nota: unidades dos fatores de risco: 1 - porcentagem de habitantes colonizados; 2 - litros de álcool/habitante/ano; 3 - porcentagem de população fumante; 4 - gramas/pessoa/dia; 5 - gramas/pessoa/dia; 6 - gramas/pessoa/dia; 7 - gramas/pessoa/dia; 8 - gramas/pessoa/dia; 9 - % homens > 20 anos e IMC > 30; 10 - % mulheres > 20 anos e IMC > 30

#### 4. DISCUSSÃO

A prevenção e o tratamento do câncer de estômago são ainda hoje grandes desafios, sendo esta atualmente a quarta neoplasia maligna mais comum a nível mundial.

Há diferenças geográficas e étnicas na distribuição da incidência do câncer gástrico em todo o mundo, bem como mudanças das tendências em cada população ao longo do tempo, o que dificulta a mais ampla compreensão de sua etiologia.

Admite-se que a incidência venha diminuindo na maioria dos países industrializados ao longo das últimas três décadas e que os padrões de incidência observados nos grupos de imigrantes mudaram em relação aos países de origem. Estas modificações sugerem a estreita associação do câncer gástrico com fatores modificáveis (GUGGENHEIM, 2012).

No desenvolvimento desse estudo, ao analisarmos inicialmente os dados brutos da totalidade dos países, fomos incapazes de demonstrar associações significativas entre os fatores de risco/proteção e o câncer gástrico, devido às fracas correlações observadas. Entretanto, ao estudarmos as incidências extremas, pudemos observar evidências de algumas das associações já descritas na literatura entre fatores dietéticos/comportamentais e a incidência do câncer gástrico.

A Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer já apresentou as frutas e vegetais como prováveis fatores protetores para o desenvolvimento do câncer de estômago. Assim, o Fundo Mundial para a Pesquisa do Câncer recomenda um consumo diário de vegetais/frutas superior a 400 gramas para tal efeito protetor. Esta associação não foi observada nesse estudo e ainda, embora considerada a etiologia multifatorial da doença, observamos que alguns dos países de elevada incidência, tais como a Coreia, apresentam consumo *per capita* de frutas e vegetais superiores à ingesta protetora sugerida.

Parte disto pode ser justificado pelos componentes específicos da dieta, além de certas práticas de cozinha que também estão associadas com um aumento no risco de câncer gástrico através da formação de compostos N-nitrosos e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Estas incluem: grelhar, assar, curar, secar ao sol, defumar, cozinhar, fritar em fornos abertos e salgar. Alguns alimentos também apresentam naturalmente concentrações de nitratos (repolho, couve-flor, cenoura, aipo, rabanete, beterraba e espinafre), ou podem ser adicionados durante a preservação. Além disso, o teor de nitrato de fertilizantes do solo e da água também contribui para os níveis de nitrato dietético (NAGINI, 2012).

Quando foram avaliados a obesidade no sexo masculino, o consumo de carne,

legumes, derivados do tabaco e álcool, os resultados encontrados foram concordantes aos descritos na literatura, reforçando o conceito de que a modificação do estilo de vida representa uma estratégia prática para prevenir o câncer gástrico, principalmente na população de meia idade ou idosos (NAGINI, 2012; TSUGANE, 2012).

Nos dias de hoje, considera-se que mais de 80% dos casos de câncer gástrico possam ser associados à infecção pelo *H. Pylori*. De forma geral, tanto o câncer quanto a infecção tendem a afetar mais os indivíduos das classes socioeconômicas mais baixas, supostamente em função da educação deficiente e piores condições higiênico-sanitárias (NAGEL, 2007). No entanto, nesse estudo, considerados o Índice de Desenvolvimento Humano e a prevalência de infecção pelo *H. pylori*, os resultados sugeriram uma relação inversa à esperada com a incidência de câncer.

Sabe-se que as taxas de incidência do câncer gástrico podem variar em até 10 vezes em todo o mundo e que quase dois terços dos cânceres de estômago ocorrem nos países em desenvolvimento. Mesmo assim, Japão e Coréia – países em elevado nível de desenvolvimento - têm as maiores taxas de câncer gástrico no mundo (CREW 2006).

Uma das possíveis justificativas para este achado talvez possa ser devido à grande diferença não só na etiologia, mas também em relação aos programas de detecção precoce, tratamento especializado e prevenção destes países. Soma-se ainda a evidência de que em áreas de baixa incidência, o caráter genético e biológico parece ter maior influência no desenvolvimento da doença, visto que a incidência de câncer na África é das menores entre todos os países em desenvolvimento (e desenvolvidos), variando de 2 a 5.6/100.000 (ZILBERSTEIN, 2012; GUGGENHEIM, 2012).

É importante ressaltar que os tumores proximais são mais comuns em países desenvolvidos e nas classes socioeconômicas mais elevadas, e têm apresentado progressivo aumento de incidência. Por outro lado, os tumores distais continuam a predominar no Japão – o país com a maior incidência, em contraste com o resto do mundo (TSUGANE, 2007; NAGINI, 2012).

A etiologia multifatorial do câncer gástrico impõe um desafio adicional à compreensão e o desenvolvimento de programas de prevenção e vigilância efetivos. Os mais adequados estudos epidemiológicos voltados aos fatores associados à doença, por serem baseados na observação caso a caso dos indivíduos, sua exposição ou não aos fatores e o desenvolvimento do câncer, demandam longo período e criterioso acompanhamento, o que os torna extremamente onerosos. O presente estudo, sem a pretensão de contestar os dados

epidemiológicos ou de criar um substituto a eles, propõe a aplicação de uma metodologia simples e de baixo custo para a avaliação do relacionamento entre os fatores de risco e o desfecho.

É conhecido o valor dos estudos ecológicos para a pesquisa de mudanças temporais ou variações geográficas de eventos, em especial nas condições territoriais ou sociais adversas que tornam inviável o estudo de cada cidadão. Todavia, tais estudos têm limitações. Ao mudar-se o foco do indivíduo para a população, perde-se a visão da relação direta entre o fator de risco ou proteção e o desenvolvimento individual da doença. Entretanto, como a exposição é medida de maneira ecológica, assume-se que uma variação no nível médio da incidência do câncer gástrico num determinado país reflita também uma variação na exposição média de cada indivíduo residente nele. Isto pode ser levado em consideração quando avaliamos o consumo individual de alimentos ou derivados de tabaco ou álcool.

Embora não tivéssemos poupado esforços para a identificação dos melhores dados necessários à pesquisa, são limitações deste estudo as próprias das pesquisas com dados secundários, especialmente por não termos acesso às medidas primárias. A falta de dados impossibilitou a adequada análise de fatores de risco importantes como o consumo de sal e a exposição ao *H. Pylori*. A tentativa de criar um banco de dados para a prevalência da infecção por *H. Pylori*, a partir de dados de estudos da literatura a que tivemos acesso, resultou em número muito pequeno de países avaliados, o que pode ter comprometido o resultado final. Devido a tal fragilidade, decidimos desconsiderar o resultado de sua análise em nossas conclusões.

Ressalte-se também a imprecisão dos dados da incidência do câncer relativos a alguns países, fruto da metodologia utilizada pelo GLOBOCAN que é considerado fonte estável e bastante confiável, sendo utilizado amplamente em trabalhos técnicos e científicos. Entretanto, a coleta de dados do GLOBOCAN incorpora os dados provenientes desde os medidos por agências nacionais de saúde até aqueles derivados de aproximação de incidência, a partir de frequências conhecidas de todos os tipos de câncer. Além disso, 34 países não apresentavam dados locais, levando à utilização daqueles disponíveis de países vizinhos, na mesma região geográfica.

Já os dados coletados da Organização para Alimentação e Agricultura (FAO) das Nações Unidas, contemplam informação a nível mundial através de serviços nacionais de estatística com definições, conceitos e classificações internacionalmente reconhecidos. Séries temporais estatísticas são compiladas, processadas e armazenadas por país desde o ano de

1961, contendo registros de mais de 245 países e territórios. Os dados são fornecidos pelos governos através de publicações nacionais e questionários da FAO (em papel ou eletrônico). Para fazer esta cobertura de dados o mais completa possível, os dados oficiais algumas vezes são complementados com dados de fontes não oficiais.

O estudo ecológico sobre o câncer gástrico com base em bancos de dados públicos se mostrou viável e promissor, podendo ser utilizado para a vigilância do comportamento da doença a nível global.

A qualidade de uma base de dados depende das propriedades dos componentes utilizados em sua formulação e da precisão dos sistemas de informação empregados na sua construção, incluindo a sua integridade (completude) e a consistência interna (dados coerentes e não contraditórios). A aplicação sistemática de definições operacionais e de procedimentos padronizados de medição e cálculo possibilitam a inferência e a previsibilidade a dados indisponíveis.

Se geradas de forma regular e manejadas em um sistema dinâmico, as bases de dados em saúde são instrumentos valiosos para a gestão e diagnóstico da situação de saúde nas populações, possibilitando a estratificação do risco epidemiológico e identificação de áreas críticas.

Em função da sua importância na gênese do câncer gástrico, julgamos importante o desenvolvimento de esforços para a criação de um banco de dados mundial para os dados da prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* em cada país.

Ainda assim, evidências deste estudo ressaltam a importância de que somente a vigilância continuada poderá possibilitar uma nova e global visão sobre esta doença tão complexa.

## 5. CONCLUSÃO

A análise gráfica sugeriu uma correlação fraca ou inexistente entre os fatores de risco estudados e a incidência de câncer gástrico definida pelo IARC para os vários países do mundo. Entretanto, o estudo dos extremos de incidência demonstrou uma associação significativa entre as mais altas incidências de câncer gástrico com níveis mais elevados de IDH, prevalência de obesidade masculina, consumo per capita de álcool, tabaco, frutas, vegetais e carne. Também foi observada associação significativa entre as mais baixas incidências de câncer gástrico com maior consumo de legumes.

Não foram observadas diferenças significativas do consumo de peixe e prevalência de obesidade feminina entre os grupos de incidência de câncer.

Embora seja fator de risco reconhecidamente importante para a ocorrência de câncer gástrico, a prevalência de infecção por *Helicobacter pylori* não foi estudada por indisponibilidade de dados confiáveis para este fim.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDIEV, S.; AHN, K. S.; RAHIMOV, B. et al. Helicobacter pylori infection and peptic ulcer disease in Uzbekistan. **Helicobacter**, v. 13, n. 4, p. 304–5, 2008.

ANDERSON, W. F.; CAMARGO, M. C.; FRAUMENI, J. F. et al. Age-specific trends in incidence of noncardia gastric cancer in US adults. **JAMA: The Journal of The American Medical Association**, v. 303, n. 17, p. 1723-8, 2010.

ASOMBANG, A. W.; KELLY, P. Gastric cancer in Africa: what do we know about incidence and risk factors? **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 106, n. 2, p. 69–74, 2012.

AZEVEDO, N. F.; HUNTINGTON, J.; GOODMAN, K. J. The epidemiology of Helicobacter pylori and public health implications. **Helicobacter**, v. 14 Suppl 1, p. 1–7, 2009.

BAAN, R.; STRAIF, K.; GROSSE, Y. et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. **The Lancet Oncology**, v. 8, n. 4, p. 292-3, 2007.

BONEQUI, P. et al. Risk factors for gastric cancer in Latin America: a meta-analysis. **Cancer Causes & Control : CCC**, 7 dez. 2012.

BOUVARD, V.; BAAN, R.; STRAIF, K. et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. **The Lancet Oncology**, v. 10, n. 4, p. 321-2, 2009.

BORNSCHEIN, J.; ROKKAS, T.; SELGRAD, M.; MALFERTHEINER, P. Gastric cancer: clinical aspects, epidemiology and molecular background. **Helicobacter**, v. 16 Suppl 1, p. 45-52, 2011.

BRENNER, H.; ROTHENBACHER, D.; ARNDT, V. Epidemiology of stomach cancer. **Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)**, v. 472, p. 467-77, 2009.

BROWN, L. M.; DEVESA, S. S. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. **Surgical Oncology Clinics of North America**, v. 11, n. 2, p. 235-56, 2002.

BROWN, L. M. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. **Epidemiologic reviews**, v. 22, n. 2, p. 283–97, 2000.

BURES, J.; KOPÁCOVÁ, M.; KOUPIL, I. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in the Czech Republic. **Helicobacter**, v. 11, n. 1, p. 56–65, 2006.

CALLE, E. E.; RODRIGUEZ, C.; WALKER-THURMOND, K.; THUN, M. J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, n. 17, p. 1625-38, 2003.

CARRILHO, C.; MODCOICAR, P.; CUNHA, L. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection, chronic gastritis, and intestinal metaplasia in Mozambican dyspeptic patients. **Virchows Archiv : an international journal of pathology**, v. 454, n. 2, p. 153–60, 2009.

CHEN, M. J.; CHIOU, Y. Y.; WU, D. C.; WU, S. L. Lifestyle habits and gastric cancer in a hospital-based case-control study in Taiwan. **The American journal of gastroenterology**, v. 95, n. 11, p. 3242–9, 2000.

CHEN, Y.-C.; WU, J.-C.; HASCHLER, I. et al. Academic impact of a public electronic health database: bibliometric analysis of studies using the general practice research database. **PloS one**, v. 6, n. 6, p. e21404, 2011.

CORREA, P. A human model of gastric carcinogenesis. **Cancer research**, v. 48, n. 13, p. 3554-60, 1988.

CORREA, P.; PIAZUELO, M. B.; CAMARGO, M. C. Etiopathogenesis of gastric cancer. **Scandinavian Journal of Surgery**, v. 95, n. 4, p. 218-24, 2006.

CORREA, P.; PIAZUELO, M. B.; WILSON, K. T. Pathology of gastric intestinal metaplasia: clinical implications. **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, n. 3, p. 493-8, 2010.

CORREA, P. Gastric cancer: two epidemics? **Digestive diseases and sciences**, v. 56, n. 5, p. 1585–6; author reply 1586, 2011.

CORREA, P.; SCHNEIDER, B. G. Etiology of gastric cancer: what is new? **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 14, n. 8, p. 1865-8, 2005.

CORREA, P.; PIAZUELO, M. B. Evolutionary History of the *Helicobacter pylori* Genome: Implications for Gastric Carcinogenesis. **Gut and liver**, v. 6, n. 1, p. 21–8, 2012.

CORREA, P.; PIAZUELO, M. B. The gastric precancerous cascade. **Journal of digestive diseases**, v. 13, n. 1, p. 2–9, 2012.

CREW, K. D.; NEUGUT, A. I. Epidemiology of gastric cancer. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 12, n. 3, p. 354–62, 2006.

D'ELIA, L.; ROSSI, G.; IPPOLITO, R.; CAPPUCCIO, F. P.; STRAZZULLO, P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: A meta-analysis of prospective studies. **Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)**, v. 31, n. 4, p. 489–98, 2012.

DUELL, E. J.; TRAVIER, N.; LUJAN-BARROSO, L. et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. **The American journal of clinical nutrition**, v. 94, n. 5, p. 1266–75, 2011.

EPPLEIN, M.; SHU, X.-O.; XIANG, Y.-B. et al. Fruit and vegetable consumption and risk of distal gastric cancer in the Shanghai Women's and Men's Health studies. **American journal of epidemiology**, v. 172, n. 4, p. 397–406, 2010.

EPPLEIN, M. et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of gastric adenocarcinoma: the multiethnic cohort study. **American Journal of Epidemiology**, v. 170, n. 4, p. 507-14, 15 ago. 2009.

FERLAY, J.; SHIN, H.-R.; BRAY, F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **International journal of cancer. Journal international du cancer**, v. 127, n. 12, p. 2893–917, 2010.

FERLAY, J.; SHIN, H. -R, BRAY, F.; FORMAN, D.; MATHERS, C.; PARKIN, D. M. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010.

FITZSIMMONS, D.; OSMOND, C.; GEORGE, S.; JOHNSON, C. D. Trends in stomach and pancreatic cancer incidence and mortality in England and Wales, 1951-2000. **The British Journal of Surgery**, v. 94, n. 9, p. 1162-71, 2007.

FOCK, K. M. Helicobacter pylori infection--current status in Singapore. **Annals of the Academy of Medicine, Singapore**, v. 26, n. 5, p. 637–41, 1997.

FOCK, K. M.; TALLEY, N.; MOAYYEDI, P. et al. Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 23, n. 3, p. 351–65, 2008.

FORD, A. C.; AXON, A. T. R. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. **Helicobacter**, v. 15 Suppl 1, p. 1–6, 2010.

FUJISAWA, T.; KUMAGAI, T.; AKAMATSU, T.; KIYOSAWA, K.; MATSUNAGA, Y. Changes in seroepidemiological pattern of Helicobacter pylori and hepatitis A virus over the last 20 years in Japan. **The American journal of gastroenterology**, v. 94, n. 8, p. 2094–9, 1999.

GOH, K.-L.; CHAN, W.-K.; SHIOTA, S.; YAMAOKA, Y. Epidemiology of Helicobacter pylori infection and public health implications. **Helicobacter**, v. 16 Suppl 1, p. 1–9, 2011.

GOLDMAN, R.; SHIELDS, P. G. Food mutagens. **The Journal of Nutrition**, v. 133 Suppl, p. 965S-973S, 2003.

GONZÁLEZ, C. A.; JAKSZYN, P.; PERA, G. et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). **Journal of the National Cancer Institute**, v. 98, n. 5, p. 345–54, 2006.

GRAHAM, D. Y.; ASAKA, M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. **Journal of gastroenterology**, v. 45, n. 1, p. 1–8, 2010.

GUGGENHEIM, D. E.; SHAH, M. A. Gastric cancer epidemiology and risk factors. **Journal of Surgical Oncology**, [Epub ahead of print] 5 nov. 2012.

HERSZÉNYI, L.; TULASSAY, Z. Epidemiology of gastrointestinal and liver tumors. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 14, n. 4, p. 249–58, 2010.

HØSTGAARD, A. M.; PAPE-HAUGAARD, L. Reusable Data in Public Health Data-bases- Problems encountered in Danish Children's Database. **Studies in health technology and informatics**, v. 180, p. 609–13, 2012.

HUERTA, J. M.; NAVARRO, C.; CHIRLAQUE, M.-D. et al. Prospective study of physical activity and risk of primary adenocarcinomas of the oesophagus and stomach in the EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and nutrition) cohort. **Cancer Causes & Control: CCC**, v. 21, n. 5, p. 657-69, 2010.

HUSSEIN, N. R. Helicobacter pylori and gastric cancer in the Middle East: a new enigma? **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 16, n. 26, p. 3226–34, 2010.

JAKSZYN, P.; GONZALEZ, C.-A. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 12, n. 27, p. 4296–303, 2006.

JEMAL, A.; BRAY, F.; CENTER, M. M. et al. Global cancer statistics. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 61, n. 2, p. 69–90, 2011.

JEMAL, A.; SIEGEL, R.; XU, J.; WARD, E. Cancer statistics, 2010. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 60, n. 5, p. 277–300, 2010.

JUTTE, D. P.; ROOS, L. L.; BROWNELL, M. D. Administrative record linkage as a tool for public health research. **Annual review of public health**, v. 32, p. 91–108, 2011.

KARMEL, R.; GIBSON, D. Event-based record linkage in health and aged care services data: a methodological innovation. **BMC health services research**, v. 7, p. 154, 2007.

KIM, J.; KANG, M.; LEE, J.-S. et al. Fermented and non-fermented soy food consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies. **Cancer Science**, v. 102, n. 1, p. 231-44, 2011.

KIM, H. J.; LIM, S. Y.; LEE, J.-S. et al. Fresh and pickled vegetable consumption and gastric cancer in Japanese and Korean populations: a meta-analysis of observational studies. **Cancer Science**, v. 101, n. 2, p. 508-16, 2010.

KIM, Y.; SHIN, A.; GWACK, J. et al. [Cigarette smoking and gastric cancer risk in a community-based cohort study in Korea]. **Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Ŭihakhoe chi**, v. 40, n. 6, p. 467-74, 2007.

KIM, J. H.; KIM, H. Y.; KIM, N. Y. et al. Seroepidemiological study of Helicobacter pylori infection in asymptomatic people in South Korea. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 16, n. 9, p. 969–75, 2001.

KIMANG'A, A. N.; REVATHI, G.; KARIUKI, S.; SAYED, S.; DEVANI, S. Helicobacter pylori: prevalence and antibiotic susceptibility among Kenyans. **South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde**, v. 100, n. 1, p. 53–7, 2010.

KUZELA, L.; OLTMAN, M.; SUTKA, J.; ZACHAROVA, B.; NAGY, M. Epidemiology of Helicobacter pylori infection in the Slovak Republic. **Hepato-gastroenterology**, v. 59, n. 115, p. 754–6, 2012.

LADEIRAS-LOPES, R.; PEREIRA, A. K.; NOGUEIRA, A. et al. Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Cancer causes & control : CCC**, v. 19, n. 7, p. 689–701, 2008.

LAUREN, P. THE TWO HISTOLOGICAL MAIN TYPES OF GASTRIC CARCINOMA: DIFFUSE AND SO-CALLED INTESTINAL-TYPE CARCINOMA. AN ATTEMPT AT A HISTO-CLINICAL CLASSIFICATION. **Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica**, v. 64, p. 31-49, 1965.

LIN, Y.; UEDA, J.; KIKUCHI, S. et al. Comparative epidemiology of gastric cancer between Japan and China. **World Journal of Gastroenterology: WJG**, v. 17, n. 39, p. 4421-8, 2011.

LOH, J. T.; SHAFFER, C. L.; PIAZUELO, M. B. et al. Analysis of cagA in *Helicobacter pylori* strains from Colombian populations with contrasting gastric cancer risk reveals a biomarker for disease severity. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 20, n. 10, p. 2237–49, 2011.

LUCENTEFORTE, E.; SCITA, V.; BOSETTI, C. et al. Food groups and alcoholic beverages and the risk of stomach cancer: a case-control study in Italy. **Nutrition and cancer**, v. 60, n. 5, p. 577–84, 2008.

LUNET, N. et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. **European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)**, v. 16, n. 4, p. 312-27, ago. 2007.

LUNET, N.; LACERDA-VIEIRA, A.; BARROS, H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. **Nutrition and cancer**, v. 53, n. 1, p. 1-10, jan. 2005.

MALFERTHEINER, P.; MEGRAUD, F.; O'MORAIN, C. A. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. **Gut**, v. 61, n. 5, p. 646–64, 2012.

MARIE, M. A. M. Seroprevalence of Helicobacter pylori Infection in Large Series of Patients in an Urban Area of Saudi Arabia. **The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi**, v. 52, n. 4, p. 226–9, 2008.

MARUSIĆ, M.; PRESECKI, V.; KATICIĆ, M. et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in dyspeptic patients. **Collegium antropologicum**, v. 32, n. 4, p. 1149–53, 2008.

MASSARRAT, S. Konjetzny: a German surgeon of the past century and his pioneering hypothesis of a bacterial aetiology for gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. **Zeitschrift für Gastroenterologie**, v. 43, n. 4, p. 411–3, 2005.

MILOSAVLJEVIC, T.; KOSTIC-MILOSAVLJEVIC, M.; JOVANOVIC, I.; KRSTIC, M. Gastrointestinal and liver tumours and public health in Europe. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 14, n. 4, p. 259–62, 2010.

MOY, K. A.; FAN, Y.; WANG, R. et al. Alcohol and tobacco use in relation to gastric cancer: a prospective study of men in Shanghai, China. **Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology**, v. 19, n. 9, p. 2287–97, 2010.

NAGINI, S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. **World Journal of Gastrointestinal Oncology**, v. 4, n. 7, p. 156-69, 15 jul. 2012.

NAGEL, G. et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). **International Journal of Epidemiology**, v. 36, n. 1, p. 66-76, fev. 2007.

NAJA, F.; KREIGER, N.; SULLIVAN, T. Helicobacter pylori infection in Ontario: prevalence and risk factors. **Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie**, v. 21, n. 8, p. 501–6, 2007.

NISHIMOTO, I. N.; HAMADA, G. S.; KOWALSKI, L. P. et al. Risk factors for stomach cancer in Brazil (I): a case-control study among non-Japanese Brazilians in São Paulo. **Japanese journal of clinical oncology**, v. 32, n. 8, p. 277–83, 2002.

NOVIS, B. H.; GABAY, G.; NAFTALI, T. Helicobacter pylori: the Middle East scenario. **The Yale journal of biology and medicine**, v. 71, n. 2, p. 135–41, 1998.

NURGALIEVA, Z. Z.; MALATY, H. M.; GRAHAM, D. Y. et al. Helicobacter pylori infection in Kazakhstan: effect of water source and household hygiene. **The American journal of tropical medicine and hygiene**, v. 67, n. 2, p. 201–6, 2002.

OLIVARES, A.; BUADZE, M.; KUTUBIDZE, T. et al. Prevalence of Helicobacter pylori in Georgian patients with dyspepsia. **Helicobacter**, v. 11, n. 2, p. 81–5, 2006.

PARK, B. et al. Ecological study for refrigerator use, salt, vegetable, and fruit intakes, and gastric cancer. **Cancer Causes & Control : CCC**, v. 22, n. 11, p. 1497-502, nov. 2011.

PARKIN, D. M. Epidemiology of cancer: global patterns and trends. **Toxicology letters**, v. 102-103, p. 227–34, 1998.

PEEK, R. M.; BLASER, M. J. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. **Nature Reviews. Cancer**, v. 2, n. 1, p. 28-37, 2002.

PELETEIRO, B.; LOPES, C.; FIGUEIREDO, C.; LUNET, N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. **British Journal of Cancer**, v. 104, n. 1, p. 198-207, 2011.

PEREZ-PEREZ, G. I.; TAYLOR, D. N.; BODHIDATTA, L. et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infections in Thailand. **The Journal of infectious diseases**, v. 161, n. 6, p. 1237–41, 1990.

RAMAKRISHNA, B. S. Helicobacter pylori infection in India: the case against eradication. **Indian journal of gastroenterology: official journal of the Indian Society of Gastroenterology**, v. 25, n. 1, p. 25–8, 2006.

RAMANAMPAMONJY, R. M.; RANDRIA, M. J. D.; RAZAFIMAHEFA, S. H. et al. [Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in Malagasy population]. **Bulletin de la Société de pathologie exotique (1990)**, v. 100, n. 1, p. 57–60, 2007.

RAMÍREZ-RAMOS, A.; GILMAN, R. H.; WATANABE-YAMAMOTO, J. et al. [Comparison of the prevalence of Helicobacter pylori stomach infection in Peruvian and Japanese population]. **Acta gastroenterologica Latinoamericana**, v. 35, n. 4, p. 219–24, 2005.

ROTHENBACHER, D.; BRENNER, H. Burden of Helicobacter pylori and H. pylori-related diseases in developed countries: recent developments and future implications. **Microbes and infection / Institut Pasteur**, v. 5, n. 8, p. 693–703, 2003.

SCHÖTTKER, B.; ADAMU, M. A.; WECK, M. N.; MÜLLER, H.; BRENNER, H. Helicobacter pylori infection, chronic atrophic gastritis and major cardiovascular events: a population-based cohort study. **Atherosclerosis**, v. 220, n. 2, p. 569–74, 2012.

SHIKATA, K.; DOI, Y.; YONEMOTO, K. et al. Population-based prospective study of the combined influence of cigarette smoking and Helicobacter pylori infection on gastric cancer incidence: the Hisayama Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 168, n. 12, p. 1409–15, 2008.

SHIN, A.; KIM, J.; PARK, S. Gastric cancer epidemiology in Korea. **Journal of Gastric Cancer**, v. 11, n. 3, p. 135–40, 2011.

SIEGEL, R.; WARD, E.; BRAWLEY, O.; JEMAL, A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**, v. 61, n. 4, p. 212–36.

SUMATHI, B.; RAMALINGAM, S.; NAVANEETHAN, U.; JAYANTHI, V. Risk factors for gastric cancer in South India. **Singapore medical journal**, v. 50, n. 2, p. 147–51, 2009.

THJODLEIFSSON, B.; ASBJÖRNSDOTTIR, H.; SIGURJONSDOTTIR, R. B. et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori and cagA antibodies in Iceland, Estonia and Sweden. **Scandinavian journal of infectious diseases**, v. 39, n. 8, p. 683–9, 2007.

TIAN, W.; ZHAO, Y.; LIU, S.; LI, X. Meta-analysis on the relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drug use and gastric cancer. **European Journal of Cancer Prevention: The Official Journal of the European Cancer Prevention Organization (ECP)**, v. 19, n. 4, p. 288–98, 2010.

TRAMACERE, I.; NEGRI, E.; PELUCCHI, C. et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. **Annals of oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO**, v. 23, n. 1, p. 28–36, 2012.

TRAMACERE, I.; VECCHIA, C. LA; NEGRI, E. Tobacco smoking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma: a meta-analysis. **Epidemiology (Cambridge, Mass.)**, v. 22, n. 3, p. 344–9, 2011.

TSUGANE, S. Primary prevention of gastric cancer. Nihon rinsho. **Japanese Journal of Clinical Medicine**, v. 70, n. 10, p. 1720-5, out. 2012.

TSUGANE, S.; SASAZUKI, S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. **Gastric Cancer : official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association**, v. 10, n. 2, p. 75-83, jan. 2007.

WANG, C.; YUAN, Y.; HUNT, R. H. The association between Helicobacter pylori infection and early gastric cancer: a meta-analysis. **The American journal of gastroenterology**, v. 102, n. 8, p. 1789–98, 2007.

WANG, X.-Q.; YAN, H.; TERRY, P. D. et al. Interactions between CagA and smoking in gastric cancer. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 17, n. 28, p. 3330–4, 2011.

WONG, B. C.; CHING, C. K.; LAM, S. K. et al. Differential north to south gastric cancer-duodenal ulcer gradient in China. China Ulcer Study Group. **Journal of gastroenterology and hepatology**, v. 13, n. 10, p. 1050–7, 1998.

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK, R. M.; WILSON, K. T. Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk. **Clinical microbiology reviews**, v. 23, n. 4, p. 713–39, 2010.

WU, S.; LIANG, J.; ZHANG, L. et al. Fish consumption and the risk of gastric cancer: systematic review and meta-analysis. **BMC cancer**, v. 11, p. 26, 2011.

YAMAGUCHI, N.; KAKIZOE, T. Synergistic interaction between Helicobacter pylori gastritis and diet in gastric cancer. **The Lancet Oncology**, v. 2, n. 2, p. 88-94, 2001.

YAMAMOTO, S. Stomach cancer incidence in the world. **Japanese Journal of Clinical Oncology**, v. 31, n. 9, p. 471, 2001.

YAMASHITA, K.; SAKURAMOTO, S.; NEMOTO, M. et al. Trend in gastric cancer: 35 years of surgical experience in Japan. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 17, n. 29, p. 3390–7, 2011.

YANG, W.-G.; CHEN, C.-B.; WANG, Z.-X. et al. A case-control study on the relationship between salt intake and salty taste and risk of gastric cancer. **World journal of gastroenterology : WJG**, v. 17, n. 15, p. 2049–53, 2011.

YU, H.; LIU, H.; WANG, L.-E.; WEI, Q. A functional NQO1 609C>T polymorphism and risk of gastrointestinal cancers: a meta-analysis. **PloS one**, v. 7, n. 1, p. e30566, 2012.

ZHANG, Z.; ZHANG, X. Salt taste preference, sodium intake and gastric cancer in China. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, v. 12, n. 5, p. 1207–10, 2011.

ZHU, Y.; WANG, J.; HE, Q.; ZHANG, J.-Q. The association between interleukin-10-592 polymorphism and gastric cancer risk: a meta-analysis. **Medical Oncology (Northwood, London, England)**, v. 28, n. 1, p. 133-6, 2011.

ZILBERSTEIN, B.; JACOB, C. E.; CECCONELLO, I. Gastric cancer trends in epidemiology. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 49, n. 3, p. 177-178, set. 2012.