

C66539
R13831325/04

I

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA TROPICAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**

**ESTUDO MICROSCÓPICO DE LESÕES DA MUCOSA GÁSTRICA
EM CASOS DE CÂNCER E EM DOIS OUTROS GRUPOS DE PACIENTES
SEM PATOLOGIA NEOPLÁSICA EM UMA REGIÃO TROPICAL.
FORTALEZA – CEARÁ – BRASIL.**

**Uma análise comparativa entre amostras gástricas de indivíduos sem queixas específicas,
com queixa dispéptica, portadores de carcinoma difuso e tipo intestinal.**

DARY ALVES OLIVEIRA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA TROPICAL

Fortaleza – Ceará

1999

016.99233
046e
1999

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL
MESTRADO EM PATOLOGIA TROPICAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ**



**ESTUDO MICROSCÓPICO DE LESÕES DA MUCOSA GÁSTRICA
EM CASOS DE CÂNCER E EM DOIS OUTROS GRUPOS DE PACIENTES
SEM PATOLOGIA NEOPLÁSICA EM UMA REGIÃO TROPICAL.
FORTALEZA – CEARÁ – BRASIL.**

**Uma análise comparativa entre amostras gástricas de indivíduos sem queixas específicas,
com queixa dispéptica, portadores de carcinoma difuso e tipo intestinal.**

DARY ALVES OLIVEIRA

Dissertação de Mestrado submetida à
coordenação do Curso de Pós-Graduação
em Patologia Tropical, como requisito
parcial para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em 26 de março de 1999

BANCA EXAMINADORA

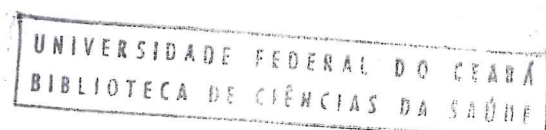
**Prof. Dr. Antônio Wilson Vasconcelos /UFC
(Orientador)**

Prof. Dra. Lúcia Libanez Bessa C. Braga /UFC

Prof. Dr. Mário Antônio Vargas Aguilár /UECE

FORTALEZA - CEARÁ

1999





EXTRATO DE ATA DE DEFESA PÚBLICA DA
TESE DO MESTRANDO DARY ALVES
OLIVEIRA, REALIZADA NO DIA 26 DE MARÇO
DE 1999, NO DEPARTAMENTO DE
PATOLOGIA E MEDICINA LEGAL DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ.

Aos vinte e seis dias do mês de março do ano de mil novecentos e noventa e nove, foi realizada na sala de Reuniões do Departamento de Patologia e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, a defesa Pública da Tese do mestrando DARY ALVES OLIVEIRA, intitulada: "ESTUDO MICROSCÓPICO DE LESÕES DA MUCOSA GÁSTRICA EM CASOS DE CÂNCER E EM DOIS OUTROS GRUPOS DE PACIENTES SEM PATOLOGIA NEOPLÁSICA EM UMA REGIÃO TROPICAL. FORTALEZA - CEARÁ - BRASIL", para obtenção do título de Mestre em Patologia. A Banca Examinadora foi composta pelos professores: Dr. Antonio Wilson Vasconcelos (Presidente), Dra. Lúcia Libanez Bessa Campelo Braga, Dr. Mário Antonio Vargas Aguilar (Prof. Convidado: UECE). Após apresentação e arguição da referida dissertação, o mestrando obteve os seguintes conceitos, nas formas do Art. 54 das Normas vigentes da Resolução nº 14/CEPE/97:

BANCA EXAMINADORA:

PROF. DR. ANTONIO WILSON VASCONCELOS

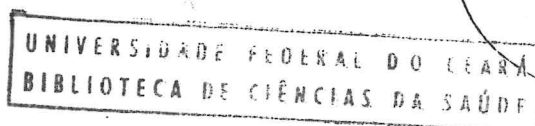
CONCEITO Aprovado Assinatura [assinatura]

PROFA. DRA. LÚCIA LIBANEZ BESSA CAMPELO BRAGA

CONCEITO Aprovado Assinatura [assinatura]

PROF. DR. MÁRIO ANTONIO VARGAS AGUILAR (UECE)

CONCEITO Aprovado Assinatura [assinatura]



OLIVEIRA, Dary Alves

Estudo microscópico de lesões da mucosa gástrica em casos de câncer e em dois outros grupos de pacientes sem patologia neoplásica em uma região tropical. Uma análise comparativa entre amostras gástricas de indivíduos sem queixas específicas, com queixa dispéptica, portadores de carcinoma difuso e tipo intestinal. Fortaleza, UFC, Faculdade de Medicina, Departamento de Patologia e Medicina Legal, 1999.

XII, 100 f.

Tese: Mestre em Ciências (Patologia Tropical)

1. Câncer 2. Estômago 3. Lesões pré-neoplásicas 4. Teses

I. Universidade Federal do Ceará

II. Título



AOS MEUS PAIS QUERIDOS
Dion Amorim de Oliveira (in memoriam) e
Alzira Alves Oliveira

AOS MEUS CAROS MESTRES:
Joaquim Eduardo de Alencar (in memoriam),
Geraldo de Sousa Tomé e
Aprígio Mendes Filho.

ÀS MINHAS ESTIMADAS COLEGAS DE TRABALHO:
Margarida Maria de Lima Pompeu,
Denise Nunes Oliveira,
Deborah Nunes de Melo Braga,
Tereza Neuma Albuquerque Gomes,
Sofia Elizabeth Sampaio Xavier e
Fernanda Edna Araújo Moura

À MINHA ESPOSA Denise E AOS MEUS FILHOS
Davi, Daniel e Danilo.

AOS MEUS ALUNOS COM QUEM TANTO TENHO APRENDIDO.

FORTALEZA - CEARÁ

1999

AGRADECIMENTOS

Ao Orientador Prof. Doutor Antônio Wilson Vasconcelos pela atenção, dedicação, honestidade, paciência, educação e extrema vocação na difícil tarefa do magistério de ensino superior, demonstrada no decorrer dos trabalhos de revisão.

Ao ilustre Professor Doutor Manuel Sobrinho-Simões, pela atenção sempre dispensada as minhas solicitações, colocando a nossa disposição sua equipe de extraordinários profissionais do Instituto de Patologia e Imunologia Molecular da Universidade do Porto.

Ao caríssimo Professor Eilson Goes de Oliveira, que extrapolando as esferas do dever e da obrigação, generosamente nos conduziu pelos sutis caminhos da matemática aplicada a análise estatística.

Ao Departamento de Patologia e Medicina Legal do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará, pelo apoio técnico, científico e material para realização desse trabalho. Registro especial agradecimento ao Chefe do Departamento Professor Doutor Talapala Govindaswamy Naidu e ao Coordenador do Curso de Mestrado Professor Doutor José Luciano Bezerra Moreira.

A todos os Professores do Curso de Mestrado, pelos ensinamentos recebidos e pela compreensão das minhas limitações.

Aos meus colegas do Curso de Mestrado, pelo companheirismo e pelas críticas recebidas durante a execução do projeto.

Aos técnicos do Laboratório de Anatomia Patológica pela dedicação o trabalho, apesar das precária condições materiais.

SUMÁRIO

I – INTRODUÇÃO	01
I.1 – Histórico sobre o câncer gástrico.....	01
I.2 – Dados epidemiológicos sobre o câncer gástrico.....	04
I.3 – Importância de uma classificação histológica.....	05
I.4 – Classificação de Laurén.....	05
I.5 – Fatores de risco para o câncer gástrico.....	08
I.6 – Câncer gástrico no Ceará.....	11
I.7 – Perfil sócio-econômico da população do Ceará.....	12
I.8 – Objetivos do presente trabalho.....	15
II – MATERIAL E MÉTODO	17
II.1 – Seleção dos casos e espécimes.....	17
II.2 – Processamento e técnicas histológicas.....	17
II.3 – Visualização dos cortes histológicos.....	21
II.4 – Análise microscópica da mucosa gástrica.....	21
II.5 – Análise estatística.....	24
III – RESULTADOS	26
III.1 – Análise por sexo e idade nos diferentes grupos.....	26
III.2 – Análise comparativa, entre os diversos grupos da espessura da mucosa gástrica.....	40
III.3 – Análise comparativa, entre os diversos grupos, da reação inflamatória.....	40
III.4 – Grau de associação entre lesões intragrupais (CA intestinal e CA difuso).....	41
III.5 – Grau de correlação entre espessura da mucosa gástrica e inflamação.....	42
IV – DISCUSSÃO	43
V – CONCLUSÕES	57
VI – ANEXOS	57
VI.1 – Anexo I -Planilhas contendo os dados brutos dos quatro grupos estudados.....	59
VI.2 – Anexo II - Expressões utilizadas no tratamento estatístico..	64
VI.3 – Anexo III – Demonstrativos do tratamento estatístico.....	67
VII – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	92

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. William Beaumont (1785-1853).....	01
Figura 2. Carcinoma gástrico tipo intestinal.....	06
Figura 3. Carcinoma gástrico tipo difuso.....	06
Figura 4. Comparação das percentagens de câncer gástrico encontradas nas classificações de Laurén (1965) e Carneiro e cols. (1995).....	08
Figura T1. Percentual dos pacientes segundo o sexo e em função do grupo de estudo.	26
Figura T2. Percentual dos pacientes estabelecidos segundo a faixa etária em função do grupo de estudo.....	27
Figura T3. Percentual dos pacientes com câncer gástrico tipo intestinal segundo a faixa etária em função do sexo.....	28
Figura T4. Percentual dos pacientes com cancer gástrico tipo difuso segundo a faixa etária em função do sexo.....	29
Figura 5. Aspecto hipotrófico da mucosa gástrica com folículos linfóides.....	29
Figura T5. Percentual dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência de hipotrofia da mucosa gástrica.....	30
Figura T6. Percentual dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de hipotrofia da mucosa gástrica.....	31
Figura T7. Percentual dos pacientes segundo o sexo em função da presença ou ausência de inflamação da mucosa gástrica.....	32
Figura T8. Percentual dos pacientes classificados segundo a faixa etária em função da presença ou ausência de inflamação da mucosa gástrica.....	32
Figura 6. Aspecto inflamatório da mucosa gástrica, com erosão superficial.....	33
Figura 7. Detalhe do folículo linfóide com centro germinativo evidente.....	33
Figura T9. Percentual dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou Ausência de folículos linfóide reacional na mucosa gástrica.....	34
Figura T10. Percentual dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de folículo linfóide reacional.....	35
Figura 8. Metaplasia intestinal, hiperplasia glandular e displasia.....	35
Figura T11. Percentual dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou Ausência de metaplasia intestinal.....	36
Figura T12. Percentual dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de metaplasia intestinal.....	37
Figura T 13. Percentual dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência <i>Helicobacter pylori</i>	38
Figura 9. Flora <i>H. pylori</i> presente na luz glandular em moderada quantidade.....	38
Figura T14. Percentual dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de <i>Helicobacter pylori</i>	39
Figura T15. Percentual dos pacientes segundo ausência ou presença de hipotrofia da mucosa gástrica e em função do grupo estudado.....	39
Figura 10. Representação esquemática da carcinogênese gástrica.....	54
Figura 11. Mapa mundi com indicações em barra das taxas de incidência do câncer gástrico	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função do grupo de estudo.	26
Tabela 2. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária em função do grupo de estudo.....	27
Tabela 3. Distribuição dos pacientes com <i>câncer gástrico tipo intestinal</i> segundo a faixa etária em função do sexo.....	28
Tabela 4. Distribuição dos pacientes com <i>câncer gástrico tipo difuso</i> segundo a faixa etária e em função do sexo.....	28
Tabela 5. Distribuição dos pacientes segundo o sexo em função de presença ou ausência de <i>hipotrofia de mucosa gástrica</i>	30
Tabela 6. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de <i>hipotrofia da mucosa gástrica</i>	30
Tabela 7. Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência de <i>inflamação da mucosa gástrica</i>	31
Tabela 8. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de <i>inflamação da mucosa gástrica</i>	32
Tabela 9. Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência de <i>folículo linfóide reacional na mucosa gástrica</i>	34
Tabela 10. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de <i>folículo linfóide na mucosa gástrica</i>	34
Tabela 11. Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência de <i>metaplasia intestinal</i>	36
Tabela 12. Distribuição dos pacientes classificados segundo a faixa etária em função da presença ou ausência de <i>metaplasia intestinal</i>	36
Tabela 13. Distribuição dos pacientes classificados segundo o sexo e em função da presença ou ausência de <i>Helicobacter pylori</i>	37
Tabela 14. Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de <i>Helicobacter pylori</i>	38
Tabela 15. Distribuição dos pacientes segundo ausência ou presença de <i>hipotrofia da mucosa gástrica</i> e em função do grupo de estudo.....	39
Tabela 16. Dados quantitativos da espessura da mucosa gástrica.....	40
Tabela 17. Dados da densidade leucocitária na mucosa gástrica nos grupos de estudo.	41

LISTA DE SIGLAS

- APC:** Adenomatose poliposa do colon
B: Linfócitos bursa dependente
CA: Carcinoma
DCC: Deletado do câncer do colon
EGF: fator de crescimento epidérmico
erb-B: receptor para fator de crescimento epidérmico
EGF α -R: fator de crescimento epidérmico alfa
Fig: Figura
FGF: Fator de crescimento fibroblástico
GTP: proteína de ligação (*binding protein*)
H: Sarcoma de Harvey
H 2 : Receptores histamínicos tipo 2.
há: hectare
HE: Hematoxilina - eosina
HLA-DR: Antígeno leucocitário comum
Hsp: proteínas do choque térmico (chaperoninas, *heat shock protein*)
Hst-1: protoncógeno com atividade de fator de crescimento fibroblástico
HUWC: Hospital Universitário Walter Cantídio
IL-1: Interleucina 1
IL-6: Interleucina 6
IL-2R: Interleucina 2R
K: Sarcoma de Kirsten
LPS: Estrado lipoproteico
MALT: tecido linfóide associado a mucosa
p: significância estatística
p53: Gene supressor p53
PAF: fator de ativação plaquetário
PAS: Ácido periódico de Schiff
p. ex.: por exemplo
ras: protoncógeno sarcoma de raton: Coeficiente de correlação nominal de Ives e Gibbons
Rs: Coeficiente de correlação ordinal ou de pontos de Spearman
SNK: Teste de Student-Neuman-Kenls
Tab: Tabela
TNF α : Fator de necrose tumoral-*alpha*
UFC: Universidade Federal do Ceará
V-onc: oncógenes virais

ABSTRACT

The state of Ceara is located in a geographic region with epidemiological features that favor a high incidence of gastric cancer, where LAUREN's intestinal type carcinoma predominates. Preventive actions are necessary to counter the risk factors for the disease and early diagnostic methods are also essentials for the detection of the cancer of the stomach, what is currently possible only with gastroscopy and endoscopic biopsy.

Using the morphologic and morphometric analysis of the gastric antrum, four groups of patients were analyzed. The first group was constituted by patients with the intestinal type of gastric carcinoma; the second was set up from patients with the diffuse type of gastric carcinoma; the third was formed by patients presenting general complaints of gastritis; and the fourth by victims of violent deaths without recognizable gastric complaints. Statistical tests were performed which determined some significant correlations among the groups analysed or within the same specific group.

In this study related to the gastric cancer it was noticed a modal frequency in males aged 30-years olds or more, a data in accordance with the specialized literature. The lesions that were more conspicuous and, consequently, were selected as imparting a higher risk for the development of cancer, were the following: hypotrophy of the gastric mucosa, grade of chronic inflammatory process, presence of reactive lymphoid follicles, intestinal metaplasia and presence of absence of *Helicobacter pylori* flora.

The major aim of this study was to attempt to set up relationships among the groups and the lesions in order to be able to establish abnormal histological patterns of lesions in relation to cancer pathology and other pre-malignant conditions of the gastric mucosa.

As such, we believe to have contributed earnestly even though modestly in carrying out this Thesis' dissertation work in view of the paradigmatic position that the gastric cancer occupies in the geographical nosography in the state or Ceara.

RESUMO

O Ceará está situado em uma região geográfica tropical com as características epidemiológicas favoráveis a uma elevada incidência de câncer gástrico, com predomínio do carcinoma tipo intestinal segundo LAURÉN. O estudo morfológico do material colhido através de biópsia endoscópica consiste no principal meio de diagnóstico precoce e medidas preventivas para cada paciente podem ser orientadas a partir da identificação de lesões precursoras do câncer gástrico.

Através do estudo microscópico de amostras da região do antro gástrico, quatro grupos de 50 indivíduos, cada, foram assim constituídos: grupo I - portadores de carcinoma gástrico tipo intestinal; grupo II - pacientes portadores de carcinoma gástrico tipo difuso; grupo III - pacientes com queixa de dispepsia e grupo IV – casos de autópsias, constituído de vítimas de morte violenta. Foram realizados testes estatísticos que determinaram algumas associações significativas entre os diversos grupos estudados ou mesmo dentro das próprias amostras de um mesmo grupo específico.

Nesse estudo verificamos em relação ao câncer gástrico, frequência modal no sexo masculino, em indivíduos acima de 30 anos, dados compatíveis com a literatura sobre a doença. As lesões que apareceram de forma mais conspícua e, conseqüentemente, que foram relacionadas como lesões fundamentais foram: *hipotrofia da mucosa gástrica, intensidade do processo inflamatório, presença de folículos linfóides reacionais, metaplasia intestinal e presença ou ausência de flora H. pylori.*

O objetivo maior dessa dissertação foi estabelecer comparações entre as diversas lesões citadas dentro dos vários grupos, além do cotejo entre as mesmas, visando estabelecer padrões histológicos atípicos da mucosa gástrica em nossa região, seja em patologias neoplásicas, seja em outras condições.

Assim, acreditamos na contribuição, embora modesta, desta Dissertação, posto que o câncer gástrico constitui um paradigma na nosologia geográfica do Ceará.

I- INTRODUÇÃO

I.1 - HISTÓRICO SOBRE O CÂNCER GÁSTRICO

Deve-se a Hipócrates (460ac-370ac) a primeira descrição dos tumores malignos, dando-lhes o nome de *karkinos*. Posteriormente Celso, cerca de quinhentos anos depois, os descreveu sob a denominação de *carcinomas*, mas foi Avicena, que viveu de 980 a 1037, quem fez a primeira observação do câncer gástrico. Através dos tempos, famílias ilustres tiveram vários membros acometidos por câncer gástrico, talvez a mais famosa tenha sido a família Bonaparte. O próprio Napoleão Bonaparte foi portador de câncer gástrico, como seu pai Charles e também seu avô Joseph. Além destes, vários descendentes diretos de Napoleão desenvolveram câncer gástrico (USOBIAGA, 1970).

O estudo da fisiologia gástrica teve seus princípios básicos norteados graças à iniciativa de William Beaumont (Fig. 01), um obscuro cirurgião do Exército Americano, que em 1822, enquanto servia em Fort Michilimackinae, no norte de Michigan, foi chamado para atender a um franco-canadense que agonizava após receber um disparo de escopeta a curta distância. A parte inferior do tórax e o abdome estavam abertos, o pulmão esquerdo, o diafragma e o estômago apareciam gravemente lacerados. A ferida estava cheia de sangue, fragmentos de ossos e detritos, além de suco gástrico. Ainda que o quadro parecesse fatal, Beaumont, assumindo uma postura Ética de respeito à vida, passou a limpar a ferida para evitar que ela infectasse e cuidou para que o

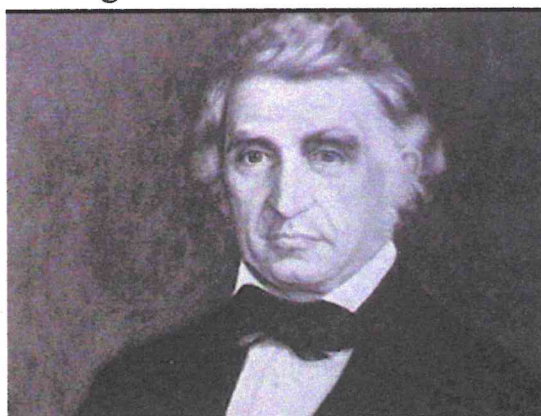


Figura 01 - William Beaumont (1785-1853)

paciente tivesse o melhor conforto possível. Surpreendentemente, após uma prolongada convalescença, Alexis St. Martin, o paciente, sobreviveu, ficando entretanto com uma fistula gástrica permanente que permitia um acesso direto ao estômago. Diante dessa situação e contando com a colaboração de St. Martin, Beaumont realizou uma série numerosa de experimentos que resumiu em 1833 na clássica obra: *Experiments and the Observations on the Gastric Juice and the Physiology of Digestion*. Ficara assim demonstrada a presença de ácido clorídrico no suco gástrico bem como estabelecida a relação entre estado emocional, secreção gástrica e digestão. Os princípios básicos da atividade motora gástrica foram assim determinados, abrindo as portas de futuras investigações na gastroenterologia, que praticamente começou naquele 06 de junho de 1822 (LYONS & PETRUCCELLI, 1987).

Com relação ao câncer gástrico, apesar de ser conhecido desde a mais remota antigüidade, foi somente no fim do século passado que se julgaram necessárias cirurgias mais radicais para o seu tratamento, dado o caráter quase sempre letal de muitas de suas formas. Os princípios cirúrgicos de radicalidade foram estabelecidos há somente 50 anos, época em que a cirurgia era a única opção para o tratamento dos pacientes, quase sempre portadores de lesões avançadas, e que resultava, sistematicamente, em fracassos (AZEVEDO, 1979).

É conceito clássico que tanto mais extensa e radical a cirurgia maior o tempo de sobrevida. McNEER e cols.(1958), com base em resultados de pesquisas com relação à sobrevida de cinco anos, atribuem o aumento de 3,6% para 9,1%, obtido em seus pacientes nos períodos de 1931/1941 e 1941/1950, à maior agressividade cirúrgica nas gastrectomias. No entanto, um aspecto que pode ser levantado seria que àquela época e até mesmo na atualidade, a razão maior para elevação da taxa de sobrevida pós-cirúrgica deve ser creditada ao

desenvolvimento dos meios de diagnóstico, que permitiram o tratamento da doença, em estágios menos avançados, e ao maior aperfeiçoamento das técnicas operatórias e anestésicas postas em prática.

LAURÉN (1965), chamou a atenção para a existência de dois tipos histológicos principais de câncer gástrico, o tipo intestinal e o tipo difuso, despertando a perspectiva de estudar o comportamento dessas lesões sob a óptica da patologia geográfica.

BUCHHOLTS e cols., do *Massachusetts General Hospital*, em artigo publicado em dezembro de 1978, informam que os resultados da avaliação de 201 pacientes foi semelhante ao grupo estudado no período de 1922-1926. CADY e cols., da *Lahey Clinic* nos E.U.A., relatam, em 1976, que em cada 100 pacientes, somente 13 a 15% sobrevivem cinco anos e destes apenas 10 a 12% são considerados curados. VENABLES (1976), do *Royal Victoria Infirmary*, de Londres, diz que somente cinco em cem pacientes serão curados, acrescentando que apenas um, em cada grupo de cinco doentes submetidos à ressecção tem a chance de estar vivo após decorridos cinco anos.

No Brasil, o perfil prognóstico tem sido acompanhado por PAULINO (1973-76) e, no Ceará, destacamos as observações de JUAÇABA e cols. (1977), TOMÉ & OLIVEIRA (1980) e OLIVEIRA (1996). Estudando 242 casos no período de 1978-1982, JUAÇABA e cols (1984) puderam constatar que a maioria dos pacientes situava-se na 5ª e 6ª décadas de vida, e 60 % deles tinham sintomas há mais de seis meses. 48,4% dos pacientes não foram operados em virtude da disseminação metastática e 28,4% dos que foram operados, submetidos unicamente a processos paliativos de desvio.

O final do século XX caracteriza-se pela grande evolução dos métodos diagnósticos por imagem que além da radiologia, incorporam técnicas de ultra-sonografia, tomografia computadorizada e endoscopia. Esta última, que a

partir do tubo endoscópico de Wood em 1956 e do tubo para biópsia de Margot Shiner em 1958, evolui para os equipamentos modernos de tecnologia japonesa, permite prontamente a detecção de lesões precursoras e lesões cancerosas precoces, não invasivas (KURIHARA e cols, 1981), conhecidas como câncer gástrico precoce (*early gastric cancer*), definidas como adenocarcinomas confinados à mucosa ou submucosa, sem invasão em linfonodos.

I.2 - DADOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE O CÂNCER GÁSTRICO

Entre os tumores malignos que ocorrem no estômago, o carcinoma é sem dúvida o mais importante e o mais comum, correspondendo a cerca de 90 a 95% dos tumores malignos, seguidos em frequência do linfoma (4%), carcinóides (3%), e tumores de células musculares lisas (1%) (FELIPE & JASS, 1986).

O carcinoma gástrico é uma doença cosmopolita. Sua incidência, contudo, varia de um local para outro, sendo particularmente alta no Japão, China, Costa Rica, Colômbia, China, Portugal, Irlanda, Finlândia e Escócia. É comparativamente baixa a incidência de carcinoma gástrico nos Estados Unidos, Reino Unido, Canadá, Austrália, Nova Zelândia, Grécia e Honduras. Em muitos países tem sido registrado um declínio tanto na taxa de incidência como na mortalidade por câncer gástrico nos últimos 60 anos. Assim, desde 1930, a taxa de mortalidade anual caiu nos Estados Unidos de 38 para 7 por 100.000 habitantes do sexo masculino e de 28 para 4 por 100.000 entre as mulheres (BORING, 1993). Infelizmente, ainda inclui-se entre os tipos de câncer que mais matam, correspondendo a 3% de todas as mortes por câncer. Isto é atribuído à sua pequena taxa de sobrevida após cinco anos que ainda

permanece abaixo de 10%, não apresentando mudanças apreciáveis nos últimos 60 anos.

I.3 - IMPORTÂNCIA DE UMA CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA

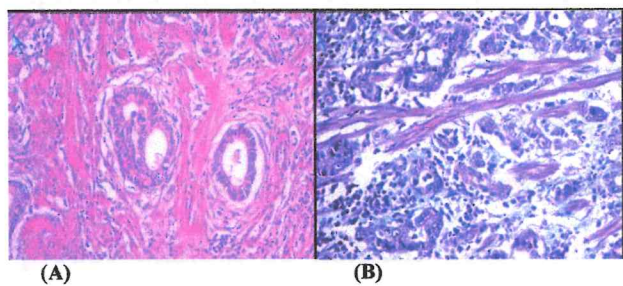
O significado de uma classificação histológica do carcinoma gástrico foi negado durante muito tempo. STOUT (1959) ; ACKERMAN & del REGATO (1962) defendiam que a estrutura histológica dos carcinomas do estômago mostrava padrões diferentes em várias regiões de um mesmo tumor. Porém, a necessidade de definição dos tipos histológicos básicos associados a outros aspectos dos carcinomas gástricos (TEGLBJAERG & VETNER, 1977) tinha sido enfatizada desde os trabalhos de HAMPERL (1956) e foi já tema das conclusões do *Symposium on the Geographical Pathology of Gastrointestinal Cancer*, 1961.

A heterogeneidade do carcinoma gástrico é amplamente refletida na diversidade das classificações histológicas propostas (GOSEKI e cols, 1992) que são baseadas em diferentes padrões citoarquiteturais e histológicos: proliferação celular, grau de diferenciação, histogênese, e padrão de crescimento. Muitas destas classificações se baseiam no padrão morfológico predominante, sem levar em consideração áreas intratumorais minoritárias (NAGAYO, 1994). Esta atitude pragmática obscurece o fato de que muitos carcinomas gástricos são bastante heterogêneos, como documentam diversos autores (COOK, 1986; DIXON e cols, 1994), de acordo com os quais três quartos dos carcinomas gástricos apresentam dois ou mais componentes citoarquiteturais distintos (KUBO, 1971).

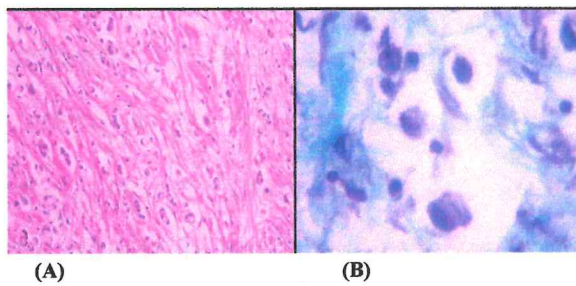
I.4 - CLASSIFICAÇÃO DE LAURÉN

Dois tipos histológicos principais de carcinomas gástricos foram descritos por LAURÉN (1965) a partir de um estudo estrutural e histoquímico

de material cirúrgico correspondendo a 1.344 casos, dos quais 53% correspondiam ao carcinoma tipo intestinal, 33% correspondiam ao carcinoma difuso, 8% foram denominados tipo misto e 6% não puderam ser classificados nos tipos acima, correspondendo ao conjunto de diversas variedades histológicas. O carcinoma gástrico tipo intestinal é bem diferenciado, apresenta estrutura glandular (Fig. 2), ocorre com maior frequência em mucosa gástrica inflamada e com metaplasia intestinal e guarda mais correlação clínica epidemiológica com fatores ambientais (LAURÉN & NEVACAINEN, 1993). É mais comum em homens, sobretudo nos de idade avançada, e é mais frequente nos países de elevada incidência de câncer gástrico. A variedade chamada difusa, conhecida também como linite plástica, pelo seu aspecto infiltrativo desmoplásico, caracteriza-se pelo aspecto histológico indiferenciado (Fig. 3), por atingir indistintamente ambos os sexos e por ser frequente nos países de menor incidência de câncer do estômago.



(A) (B) (C) (D)
Figura 2: Carcinoma gástrico tipo intestinal visto em coloração pela HE (objetiva 10X) (A) e corada pelo tricrômio de Masson (B), com destaque para a célula caliciforme (C) corada pelo PAS (objetiva de 40X) e vista em objetiva de imersão (D) também corada pelo PAS.



(A) (B) (C) (D)
Figura 3: Carcinoma gástrico tipo difuso visto em coloração pela HE (objetiva 10X) (A) e corada pelo tricrômio de Masson (B), com destaque para as células em anel de sinete (C) corada pelo tricrômio de Masson (objetiva 40X) e vista (D) em imersão corada pelo PAS.

O restante das neoplasias encontradas foram denominadas: carcinoma gástrico com padrão histológico do tipo difuso e do tipo intestinal simultaneamente (tipo misto), enquanto outros tipos não puderam ser classificados como difuso e/ou tipo intestinal, tais como o carcinoma indiferenciado, de provável gênese neuroendócrina. A variante intestinal interpretava-se como tendo origem a partir de células mucosas oriundas de metaplasia intestinal induzida por gastrite crônica associada à hipocloridria ou acloridria (HARVEY e cols., 1985). Este tipo de câncer tende a ser melhor diferenciado e, conseqüentemente, apresenta melhor prognóstico, mormente quando detectado precocemente (*early gastric carcinoma*) (EVERETT & AXON, 1998). É o tipo mais comum em populações de alto risco. O carcinoma tipo intestinal é o padrão que progressivamente vem diminuindo em freqüência nos Estados Unidos. Em contraste, a variante difusa surge *de novo* a partir de células mucosas gástricas de reserva, tende a ser pouco diferenciada e, destarte, apresenta prognóstico sombrio. Atualmente, constitui aproximadamente a metade dos carcinomas gástricos nos Estados Unidos. A freqüência de carcinoma gástrico *difuso* não tem sofrido alteração nos últimos sessenta anos. O *tipo intestinal* ocorre geralmente após os 50 anos de idade com predominância de homens sobre mulheres, na razão de 2:1, e associa-se à gastrite crônica atrófica. O carcinoma difuso ocorre numa idade mais precoce sem predominância de sexo e sem associação específica com gastrite crônica (CORREA, 1985).

HIRAYAMA (1967) e CORREA e cols. (1975) assinalaram a necessidade de empregar a classificação de LAURÉN (1965) nos estudos epidemiológicos (LILIENTELD e cols., 1976), prevendo que, no futuro, fosse possível correlacionar alguns fatores predisponentes para o câncer gástrico

com os tipos histológicos correspondentes em virtude de apresentar interesse patogenético e clínico (AZEVEDO e cols., 1979).

MARTIN e cols. (1988) chamam atenção para sistema de gradação do carcinoma gástrico proposto por GOSEKI e cols. (1992) e baseado na diferenciação tubular e secreção de mucina, as quais seriam capazes de exercer um efeito mensurável e independente em relação ao prognóstico.

CARNEIRO e cols. (1994) em uma análise multivariante encontraram que uma modificação da classificação de LAURÉN (1965) pode correlacionar-se com a sobrevida. Assim, baseado no estudo de 213 pacientes submetidos à ressecções cirúrgicas potencialmente curativas, propuseram a seguinte classificação para os carcinomas gástricos: carcinoma glandular (41,8%), carcinoma misto (38,5%), carcinoma sólido (13,1%) e carcinoma de células isoladas (6,6%). A metade dos carcinomas mistos mostram uma predominância do padrão de células isoladas, enquanto o restante mostra escasso componente com padrão de células isoladas, passando o componente predominante a ser o glandular, o sólido ou ambos (Fig. 4).

LAURÉN (1965)	CARNEIRO e cols. (1995)
Carcinoma tipo intestinal.....53%	Carcinoma glandular.....41,8%
Carcinoma tipo difuso..... 33%	Carcinoma misto.....38,5%
Carcinoma misto..... 8%	Carcinoma sólido..... 13,1%
Outros tipos não classificáveis.... 6%	Carcinoma de células isoladas. 6,6%

Figura 4 - Comparação das percentagens de câncer gástrico encontradas nas classificações de LAURÉN (1965) e CARNEIRO e cols. (1995).

I.5 - FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER GÁSTRICO

Os *fatores genéticos* podem ser evidenciados através de uma série de estudos. Pacientes portadores da síndrome de Lynch II, doença autossômica dominante de alta penetração, desenvolvem câncer colo-retal e incorrem em

um risco elevado de desenvolverem câncer gástrico (LYNCH e cols., 1993). Parentes em primeiro grau de portadores de câncer de estômago tem de duas a três vezes mais probabilidade de também desenvolverem a doença (LA VECCHIA e cols., 1992; ZANGHIERI e cols., 1990). Outra evidência da influência de fatores genético é a constatação de um risco aumentado do aparecimento do câncer gástrico entre os indivíduos do grupo sanguíneo A (WAYHEN & INSCHOTEN, 1973), principalmente lesões do *tipo difusa* (VISTE e cols., 1986).

O *nível sócio-econômico* está inversamente associado com o risco do aparecimento do câncer gástrico (BARKER e cols., 1990), principalmente das lesões do estômago terminal. Por outro lado, uma incidência aumentada de adenocarcinoma do esôfago e do cárdia tem sido encontrada em classes socio-econômicas altas (POWELL & McCONKEY, 1990).

As *condições ambientais* avaliadas em populações que migram de regiões de alto risco para regiões de baixo risco destacam a influência de fatores geográficos (STASZEWSKI, 1972). Assim, entre os Japoneses que imigram para o Havai o risco de câncer gástrico permanece elevado, mesmo entre os que adotam uma dieta ocidental (HAENSZEL e cols., 1972). Entretanto, a partir da segunda e terceira gerações o risco diminui progressivamente até atingir índices da população nativa, principalmente tratando-se de lesões do *tipo intestinal*. Estes estudos epidemiológicos sugerem que fatores dietéticos bem como exposição precoce e duradoura a procarcinógenos químicos contribuem substancialmente para o desenvolvimento do carcinoma gástrico tipo intestinal.

Dietas ricas em frutas e vegetais estão associadas a um reduzido risco do aparecimento do câncer gástrico (BUTIATTI e cols., 1990), já dietas ricas em sal, carnes e peixes defumados e alimentos mal preservados estão

associadas a um risco aumentado da doença (CORREA e cols., 1983; TRICHOPOULOS e cols., 1985; RAMON e cols., 1993; GONZALEZ e cols., 1994). Estudos recentes no Japão sugerem que o declínio das mortes por câncer gástrico tem sido acompanhado do declínio do consumo *per capita* de sal e comida desidratada e, paralelamente, a um incremento de consumo de frutas frescas e vegetais (WRIGHT & WILLIAMS, 1993).

Alimentos ricos em nitratos, nitritos e aminas secundárias podem combinar-se para formar compostos N-nitrosos, que tem sido implicados como agentes indutores de tumores gástricos em animais (MIRVISH, 1983). Além disso, bactérias anaeróbicas, que geralmente colonizam o estômago já comprometido por gastrite atrófica e metaplasia intestinal (CRAANEN, 1991), podem converter nitratos a nitritos, potencializando compostos nitrosos carcinogênicos (CORREA, 1992). Os nitratos e nitritos são usados na preservação de carne, peixe e vegetais, embora o teor destes nos alimentos tenha diminuído cerca de 75% nas últimas décadas nos Estados Unidos (HOWSON e cols., 1986).

O uso da refrigeração e outros métodos modernos de preservação de alimentos tem sido associado a um decréscimo do risco de câncer gástrico. Há hipótese de que essa prática seja a grande responsável pela diminuição da incidência da doença nesse século (COGGON e cols., 1989).

O fumo tem sido associado a um maior risco de câncer gástrico (NOMURA & GROVE, 1990), pois tem sido constatada uma maior incidência de displasia gástrica e lesões precursoras de câncer gástrico entre fumantes (KNELLER e cols., 1992).

O consumo de bebidas alcoólicas não tem sido demonstrado como fator de risco para o câncer de estômago (BLOT, 1992).

O papel dos oncógenos (seqüências gênicas transformadoras) e dos genes supressores do câncer (*cancer suppressor genes*) na patogênese do câncer gástrico começa a merecer grande destaque, como no estudo do câncer colôn-retal. A deleção, mutação ou inativação dos alelos do DCC (deletado no câncer do colon", do APC (adenomatose poliposa do colon) e do gene supressor *p53* têm sido registradas, em 33%, 34% e 64%, respectivamente, dos casos de tumores gástricos (RHYU e cols., 1994). Já o oncógeno *ras* raramente está envolvido (NANUS e cols., 1990). A propósito o protooncógeno *ras* é considerado o precursor ancestral dos oncógenos virais (*v-oncs*) detectáveis no genoma viral indutor de sarcoma de Harvey (H) e Kirsten (K), não patôgenico para o homem. Anormalidades em sistemas de receptores de membrana e em grupos de genes que codificam oncoproteínas envolvidas na via intracelular de transdução de sinais (*GTP-binding protein*) e de fatores de crescimento (*Growth Factors*) têm sido descritas (GOLDFARB, 1990). Pacientes que apresentam o *tipo intestinal* exibem com maior freqüência uma hiper-expressão do receptor para o Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), variantes *erb-B2* e *erb-B3* (WRIGHT & WILLIAMS, 1993). Por outro lado as lesões do *tipo difuso* têm sido correlacionadas com sistemas de regulação centrados no Fator de Crescimento Fibroblástico (FGF), incluindo o oncógeno *hst-1*.

I.6 - O CÂNCER GÁSTRICO NO CEARÁ

O Estado do Ceará apresenta uma elevada incidência do câncer gástrico. A maioria dos casos é de pacientes portadores de neoplasia gástrica em estágio avançado, quadro este que espera-se seja modificado em futuro próximo com o uso da gastroscopia, recomendada nos casos de lesões ulceradas do

estômago ou nas dispepsias que não apresentam alterações ao exame radiológico (SILVA, M.G.C., 1982).

No Ceará o câncer gástrico representa a principal causa de mortalidade por câncer entre os homens (12 por 100.000 habitantes). Entre as mulheres representa a terceira causa de morte por câncer (7,3 por 100.000 habitantes), precedida pelo câncer de colo uterino, em primeiro lugar, e pelo câncer de mama. Em termos de incidência apresenta a taxa de 25 por 100.000 habitantes entre os homens e 11,3 por 100.000 habitantes entre as mulheres. É precedido apenas do câncer de pele entre os homens e, entre as mulheres, do câncer de mama, colo uterino e pele (SILVA, M.G.C., 1982). Estima-se que em 1999 cerca de 1.350 pessoas morrerão de câncer gástrico no estado do Ceará e até o ano 2000 serão cerca de 3000 óbitos por câncer gástrico. Para se estabelecer um paralelo com a morte violenta estima-se que em 1999 registrar-se-á em torno de 700 mortes no trânsito e 1500 óbitos até o ano 2000, o que seria aproximadamente a metade do esperado de óbito por câncer gástrico.

Em uma série de 652 casos de câncer gástrico registrada de pacientes procedentes de todas as regiões do Estado do Ceará encontramos uma percentagem de 50% de carcinoma tipo intestinal, 36,2% do tipo difuso, 3,2% do tipo misto e 10,6% foram classificados como outros tipos diversos (OLIVEIRA, 1996).

I.7 - PERFIL SÓCIO-ECONÔMICO DA POPULAÇÃO DO ESTADO DO CEARÁ

Os condicionantes das características sociais de vida da população cearense foram moldados ao longo de um processo histórico de evolução das forças políticas e da estrutura econômico-social, como decorrência do modelo colonialista e escravagista imposto pelas nações imperialistas européias,

principalmente a Inglaterra. Dois fatores emergem como básicos na pirâmide dos problemas sociais: a injusta estrutura agrária e a alta concentração de renda. Em 1985, de 326.000 estabelecimentos agrícolas, 156.000 (48%) eram de tamanho inferior a 5 ha e detinham, em seu conjunto, apenas 3,1% da área total. No outro extremo encontra-se os estabelecimentos com mais de 1.000 ha, num total de 1.028 (0,3% do total) e ocupando 20,5% da área. Considerando-se até 20 ha, tem-se 3/4 dos estabelecimentos agrícolas instalados em 11% da área total. Uma idéia melhor da alta concentração de terras no Ceará, atesta o tamanho médio de um estabelecimento agrícola (daqueles com mais de 1.000 ha) que é de 2.213 ha. O tamanho médio daqueles com menos de 5 ha é de apenas 2,2 ha, significando que uma única daquelas grandes propriedades comportaria mais de 1000 desses pequenos estabelecimentos agrários (SOUSA, 1988).

O diferencial de rendimentos entre as zonas urbanas e rurais é gritante, pois o valor do rendimento médio mensal das pessoas economicamente ativas em 1989 era cerca de três vezes maior nas áreas urbanas. Praticamente 65% das pessoas economicamente ativas ganham até um salário mínimo mensal (inclusive as sem nenhum rendimento), elevando-se para 82%, ao se considerar até dois salários mínimos. A situação dos residentes nas zonas rurais é bem mais grave, haja visto que 80% das pessoas se encontram na condição seja de sem rendimento ou de até um salário mínimo; 92%, considerando-se até dois salários mínimos (salário mínimo atual é de R\$130,00 = US\$100,00). Praticamente toda a população do Estado do Ceará (99%) encontra-se com rendimento mensal médio abaixo de cinco salários mínimos. Este quadro denota a situação alarmante e perversa de pobreza da população cearense, visto que 60% das famílias se esforçam para sobreviver com rendimento mensal de até dois salários mínimos (SOUSA, 1991).

Esta situação crônica de pobreza, definida pelos péssimos indicadores sócio-econômicos de grande parte da população, traduz-se também em precárias condições de saúde, educação, habitação, saneamento básico e higiene.

SILVA, P. R. (1982) salienta que é notória e bastante crítica a situação nas áreas urbanas e peri-urbanas com relação às deficiências de calorias, cálcio, vitaminas A e riboflavina. Na cidade de Fortaleza as ingestões *per capita* diárias destes nutrientes correspondem apenas a 73,0%, 71,0 % e 63,0%, respectivamente, dos níveis recomendados pela OMS. O consumo de ferro é de apenas 75,0%. No entanto, ao se referir ao sertão do Oeste-Potiguar e da Região Semi-Árida do Cariri destaca SILVA, P.R. (1982) o déficit, comparativamente às carências prevalentes nas demais sub-regiões, é menor, incluindo o calórico, cujos valores representaram 86,0 e 97,0% para as duas áreas, respectivamente (SOUSA, 1991).

As necessidades de consumo *per capita* da população do Estado do Ceará indicam um baixo nível de consumo de lipídios e elevado consumo de glicídios. Há igualmente reduzido consumo de proteína de origem animal, que representa apenas 27% do total das proteínas consumidas. O reduzido consumo de proteína animal e lipídios é o resultado do baixo poder aquisitivo da maioria da população, que encontra na farinha de mandioca, açúcares e cereais as fontes quantitativas principais de consumo dietético compatível com os poucos gastos em alimentação no seio de populações pobres e desassistidas do Nordeste do Brasil (GALVÃO & AMARAL, 1987).

Além do consumo exagerado de farinha de mandioca, a população cearense tem o hábito de "salgar" antes de consumir carne de "animais de criação" (bovinos, suínos, caprinos e ovinos), como também animais silvestres, principalmente roedores e marsupiais. Isso permite a conservação

do alimento, retardando o processo de putrefação. Nas regiões litorâneas, processo semelhante é feito com os pescados. Associe-se também o freqüente hábito do tabagismo, quer sob a forma do cigarro, inclusive a forma artesanal, conhecida como cigarro de palha, onde enrola-se palha vegetal seca em papel ou na própria palha e fuma-se, como também a variedade do "fumo de mascar," que caracteriza-se por acentuada sialorréia. Estes são alguns aspectos que gostaríamos de destacar nos hábitos alimentares da maioria da população do Ceará. A literatura científica especializada, no que tange ao estudo antropológico e etnográfico, é escassa (JUAÇABA e cols., 1977-84).

I.8 - OBJETIVO DO PRESENTE TRABALHO

Partindo-se do pressuposto que a zona periférica limítrofe à lesão neoplásica do estômago apresenta padrões de alterações que certamente precedem o tumor principal por estarem expostas aos mesmos fatores de risco, pretendemos estudar os principais processos patológicos não neoplásicos associados ao câncer do estômago. A hipotrofia da mucosa gástrica, a reação inflamatória, a presença de folículos linfóides reativos, a metaplasia intestinal e a presença do *Helicobacter pylori* serão pesquisadas e avaliadas, através de uma metodologia histopatológica básica de rotina.

Proceder-se-á primeiramente a uma análise quantitativa e qualitativa de tais parâmetros com vistas à utilização dos mesmos como elementos de acompanhamento e de prevenção do câncer gástrico. Suas reais possibilidades de inclusão na prática médica oncológica para o diagnóstico precoce do câncer gástrico serão avaliadas. Assim objetivamos:

1. Determinar grupos de risco, enfatizando sexo e faixa etária, para o desenvolvimento de tipos principais de câncer gástrico, segundo faixa etária e sexo.

2. Caracterizar parâmetros histopatológicos básicos associados ao câncer gástrico;
3. Avaliar as múltiplas possibilidades desses parâmetros estarem presentes na mucosa gástrica de indivíduos de grupos de risco ao câncer gástrico;
4. Estabelecer critérios qualitativos e quantitativos na apresentação dessas lesões fundamentais;
5. Determinar o conjunto de lesões e respectivo valor preditivo susceptíveis de vinculação patogênica com câncer gástrico;
6. Sugerir critérios de periodicidade na avaliação endoscópica continuada à partir do conjunto de lesões precursoras encontradas;
7. Estabelecer critérios morfológicos básicos para inclusão em programas de triagem que visem à prevenção e ao diagnóstico precoce do câncer gástrico.

II. MATERIAL E MÉTODOS

II.1- SELEÇÃO DOS CASOS E ESPÉCIMES:

Foram utilizados quatro grupos de 50 amostras histológicas cada, selecionados no período de janeiro de 1996 a março de 1997 provenientes da região do antro gástrico de indivíduos de ambos os sexos, assim distribuídos: GRUPO I – espécimes cirúrgicas provenientes do serviço de cirurgia do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) da Universidade Federal do Ceará (UFC) de paciente portadores de carcinoma gástrico tipo intestinal; GRUPO II – espécimes cirúrgicas provenientes do serviço de cirurgia do HUWC -UFC, procedentes de pacientes portadores de carcinoma gástrico tipo difuso; GRUPO III – pacientes com queixas digestivas rotuladas genericamente de queixas dispépticas submetidos à biópsia endoscópica no serviço de gastroenterologia do HUWC – UFC; GRUPO IV – constituído por vítimas de morte violenta necropsiadas no Instituto Médico Legal do Ceará. Nos grupos I e II as amostras eram contíguas ao tumor. A seleção dos casos foi feita de forma seqüencial até completar 50 amostras em cada grupo, levando-se em consideração apenas a qualidade do material para a análise microscópica, sendo excluídos os casos sem condições para leitura histológica.

II.2 – PROCESSAMENTO E TÉCNICAS HISTOLÓGICAS

O material seguiu o processamento de rotina para preparados histológicos: fixação em formol a 10%, inclusão em parafina, cortes com 5µm, coloração pelas técnicas de hematoxilina-eosina (HE), ácido periódico de Schiff (PAS), tricrômio de Masson, Giemsa e técnica de Warthin-Starry (MICHALANY, 1980).

A coloração pela hematoxilina-eosina é a mais antiga coloração combinada e a mais difundida em todos os laboratórios de anatomia patológica. A hematoxilina, por si mesma, não age como corante, mas sim o seu produto de oxidação, a hemateína. A oxidação natural produz-se pela exposição à luz e ao ar, e a oxidação química pela ação do iodato de potássio e o óxido de mercúrio. Por sua vez, para corar os tecidos, a hemateína necessita de um mordente (sais de alumínio, ferro e tungstênio) prévio ou incorporado a própria solução de hematoxilina.

Seqüência da coloração pela hematoxilina-eosina:

1. Desparafinar, alcoolizar e hidratar.
2. Hematoxilina durante 10 minutos.
3. Lavar em água corrente até azulecer os cortes.
4. Diferenciar rapidamente em álcool-ácido.
5. Lavar em água corrente, por 5 a 10 minutos.
6. Lavar rapidamente em álcool a 95%.
7. Diferenciar em álcool a 95%.
8. Desidratar, diafanizar e montar.

O método do PAS, idealizado por McManus em 1946, está baseado na propriedade que tem os mucopolissacarídeos neutros, oxidados pelo ácido periódico, de fixar o reativo ou leucofucsina de Schiff. A cor vermelha retorna pela ação dos aldeídos. Pelo fato de o PAS corar o glicogênio e os mucopolissacarídeos neutros, é preciso tratar previamente o primeiro dos cortes (controle), pela saliva ou diastase.

Seqüência da coloração pelo PAS:

1. Desparafinar, alcoolizar e hidratar.
2. Diástase ou saliva optativa durante 20 minutos, a 37° C.
3. Lavar em água destilada.
4. Ácido periódico por 15 minutos.
5. Lavar em água destilada.

6. Reativo de Schiff durante 15 a 45 minutos.
7. Lavar 3 vezes no ácido sulfuroso durante 2 minutos.
8. Hematoxilina ou hemalúmem por 5 minutos.
9. Lavar em água corrente.
10. Álcool absoluto (2 vezes).
11. Açafreão durante 5 minutos.
12. Alcoolizar, diafanizar e montar.

O método do tricrômio de Masson com azul de anilina e *fast green* foi utilizado para se avaliar a desmoplasia e a definição das estruturas conjuntivas coradas em verde e a musculatura lisa corada em vermelho.

Seqüência da coloração pelo tricrômio de Masson:

1. Desparafinar, alcoolizar e hidratar.
2. Alúmen de ferro a 5% durante 30 minutos a quente ou 12 a 24 horas a frio.
3. Lavar rapidamente em água destilada a temperatura ambiente 27 °C.
4. Hematoxilina de Regaud durante 30 minutos a quente ou 12 a 24 horas a frio.
5. Lavar em água destilada.
6. Lavar rapidamente em álcool a 95%.
7. Diferenciar no álcool pícrico. Lavar em água corrente e acompanhar a diferenciação ao microscópico. Quando completada, Lavar em água destilada.
8. Mistura Ponceau por 30 minutos.
9. Lavar rapidamente em água acetificada a 1%.
10. Ácido fosfomolibdico a 1% durante 10 a 30 minutos para retirar o ponceau do colágeno.
11. Lavar em água acetificada a 1%.
12. Azul de anilina ou *fast green* durante 5 a 10 minutos.
13. Lavar em água acetificada a 1%.
14. Ácido fosfomolibdico por 5 minutos.
15. Lavar rapidamente em água acetificada a 1%.
16. Desidratar, diafanizar e montar.

O método de Giemsa foi usado para identificação da flora *H. pylori*, corando a bactéria em azul escuro e destacando a sua forma sinuosa da bactéria.

Seqüência da coloração pelo Giemsa:

1. Desparafinar, alcoolizar e hidratar.
2. Lavar em água destilada.
3. Solução de coloração de Giemsa durante 12 horas ou um pernoite.
4. Lavar rapidamente em água destilada.
5. Lavar rapidamente em água acetificada a 0,5% até a coloração tornar-se rósea.
6. Lavar em água corrente.
7. Enxugar a lâmina com papel de filtro
8. Desidratar rapidamente, diafanizar e montar.

O método de Warthin-Starry, modificado por SERAPIÃO & SILVA em 1974 foi usado para também evidenciar a presença de flora bacteriana constituída por *H. pylori*, pois a coloração contrasta o negro que demonstra o bacilo com o amarelo claro que compõe a coloração de fundo.

Seqüência da coloração de Warthin-Starry:

1. Desparafinar, alcoolizar e hidratar.
2. Lavar em água destilada. Manter os cortes na mesma, enquanto se preparam as soluções.
3. Preparar a solução para impregnação dos cortes em 3 pequenos frascos (beaker) em quantidade prevista para 3 lâminas:.

Frasco I - Nitrato de prata a 2%.....	3,0ml
Água acidulada.....	0,5ml
Frasco II - Solução de gelatina a 5%.....	7,5ml
Água acidulada.....	4,0ml
Frasco III - Hidroquinona.....	4,0ml
Água acidulada.....	0,5ml

4. Colocar na estufa a 58° C durante 30 minutos:

Frasco contendo a solução impregnadora de nitrato de prata a 1% (solução c) com os preparados mergulhados; os 3 pequenos frascos que contêm os componentes da solução reveladora (I, II e III).

5. Colocar, sobre uma placa térmica regulada entre 40° e 50° C, um papel de filtro e sobre este dois bastões de vidros paralelos. Retirar as lâminas da solução impregnadora com pinça parafinada e depositá-las sobre os dois bastões.
6. Misturar os componentes da solução reveladora na seguinte ordem: verter o conteúdo do frasco I no frasco II e em seguida passar para o frasco III, misturando-os bem.
7. Cobrir os cortes com solução reveladora por meio de uma pipeta, ir agitando as lâminas e trocar a solução cada 5 minutos, 3 ou 4 vezes. Controlar a revelação ao microscópico até que os cortes adquiram cor castanha clara.
8. Lavar rapidamente em água destilada e limpar o preparado com pano, para retirar o resíduo de prata fora do corte.
9. Desidratar, diafanizar e montar.

II.3 – VISUALIZAÇÃO DOS CORTE HISTOLÓGICOS

Utilizamos para leitura dos preparados histológicos um sistema de captura de imagens constituído por: um microscópio binocular da marca *Nikon* tipo *Alphaphot 2* acoplado a uma câmara de vídeo *Samsung modelo SHC-410NAD* e a um computador IBM compatível com placa de vídeo *Win Fest 24-bit True-Color* e com resolução 1280 x 1024, operando o programa *Video Plus 7230*.

II.4 – ANÁLISE MICROSCÓPICA DA MUCOSA GÁSTRICA

Na mucosa gástrica desses quatro grupos comparamos qualitativa e quantitativamente cinco parâmetros: trofismo da mucosa; processo inflamatório; estado reacional dos folículos linfóides; metaplasia intestinal e flora positiva por *Helicobacter pylori*.

II.4.a – TROFISMO DA MUCOSA

Consideramos a mucosa da região do antro gástrico eutrófica quando a espessura avaliada com escala ocular de 10X (0,25 N.A.; 160/- Nikon) média entre 1,0 e 1,5mm. Mucosas entre 1,0 e 0,75mm eram consideradas discretamente hipotróficas; entre 0,75 e 0,5mm moderadamente hipotróficas e abaixo de 0,5mm acentuadamente hipotrófica ou atrófica (HOGBEN e cols., 1974).

Para efeito de análise estatística consideramos mucosa eutrófica (hipotrofia ausente) quando esta apresentava-se com uma espessura acima de 0,75mm e hipotrofica quando a mucosa apresentava-se com espessura abaixo de 0,75mm.

II.4.b – PROCESSO INFLAMATÓRIO

O processo inflamatório foi caracterizado e avaliado através da análise individual de cinco campos microscópicos distintos com objetiva de 40X (0,65 N.A.; 160/0,17 Nikon) e fazendo-se a média do número de leucócitos polimorfonucleares e mononucleares por imagem capturada. Consideramos o processo inflamatório acentuado quando o número médio de células por imagem capturada era maior que vinte; moderado entre vinte e dez células; discreto, abaixo de dez células ou acelular. Registro especial era feito quando o processo inflamatório destacava-se pelo predomínio significativo de granulócitos neutrófilo (inflamação aguda ou reativação) ou plasmócitos (inflamação crônica).

Para efeito de análise estatística consideramos (-) o processo inflamatório ausente, aquelas amostras que não apresentavam exsudação ou apresentavam uma média inferior a dez células inflamatórias por campo. Processo inflamatório presente (+), quando havia em média mais de dez leucócitos por campo com objetiva de 40X.

II.4.a – TROFISMO DA MUCOSA

Consideramos a mucosa da região do antro gástrico eutrófica quando a espessura avaliada com escala ocular de 10X (0,25 N.A.; 160/- Nikon) média entre 1,0 e 1,5mm. Mucosas entre 1,0 e 0,75mm eram consideradas discretamente hipotróficas; entre 0,75 e 0,5mm moderadamente hipotróficas e abaixo de 0,5mm acentuadamente hipotrófica ou atrófica (HOGBEN e cols., 1974).

Para efeito de análise estatística consideramos mucosa eutrófica (hipotrofia ausente) quando esta apresentava-se com uma espessura acima de 0,75mm e hipotrofica quando a mucosa apresentava-se com espessura abaixo de 0,75mm.

II.4.b – PROCESSO INFLAMATÓRIO

O processo inflamatório foi caracterizado e avaliado através da análise individual de cinco campos microscópicos distintos com objetiva de 40X (0,65 N.A.; 160/0,17 Nikon) e fazendo-se a média do número de leucócitos polimorfonucleares e mononucleares por imagem capturada. Consideramos o processo inflamatório acentuado quando o número médio de células por imagem capturada era maior que vinte; moderado entre vinte e dez células; discreto, abaixo de dez células ou acelular. Registro especial era feito quando o processo inflamatório destacava-se pelo predomínio significativo de granulócitos neutrófilo (inflamação aguda ou reativação) ou plasmócitos (inflamação crônica).

Para efeito de análise estatística consideramos (-) o processo inflamatório ausente, aquelas amostras que não apresentavam exsudação ou apresentavam uma média inferior a dez células inflamatórias por campo. Processo inflamatório presente (+), quando havia em média mais de dez leucócitos por campo com objetiva de 40X.

II.4.c – ESTADO REACIONAL DOS FOLÍCULOS LINFÓIDES

Folículos linfóides foram pesquisados e analisados com objetiva de 10X em dez campos microscópicos de cada amostra individualmente nos quatro grupos. Consideramos presença de folículos linfóides acentuada quando apresentavam centros germinativos e superavam a soma de dez folículos nos campos examinados; moderada, quando esse número ficava entre cinco e dez; discreta, quando menor que cinco. Em virtude do registro de casos esporádicos de carcinoma linfoepitelial caracterizado por estruturas tumorais densamente infiltradas por linfócitos e linfoblastos, a análise só incluiu estruturas histológicas compatíveis com reatividade ganglionar de natureza não tumoral. As amostras foram examinadas por três patologistas e o grau de concordância foi de 100%.

II.4.d – METAPLASIA INTESTINAL

A metaplasia intestinal, processo de substituição do epitélio normal do estômago por células calciformes típicas do intestino, é reconhecida universalmente como lesão pré-cancerosa. Ela foi pesquisada e quantificada sua presença ou ausência, se completa ou incompleta e se associada a fenômenos hiperplásicos e displásicos do epitélio glandular.

Para efeito de análise estatística a metaplasia intestinal foi considerada como ausente naquelas amostras sem alterações epiteliais e presente quando a mucosa apresentava metaplasia intestinal completa, incompleta, ou quando havia displasia do epitélio glandular.

II.4.e – PESQUISA DE *H. pylori*

A associação do *H. pylori* com a úlcera péptica e o carcinoma gástrico caracteriza um fator de risco controlável pois tratável pela quimioterapia. A associação com o carcinoma pode ser positiva ou negativa, dependendo da análise ser feita no epitélio tumoral ou não. Não procurou-se avaliar o grau de

associação *in situ* do *H. pylori* e o tumor gástrico mais sim a presença ou ausência da bactéria no tecido vizinho ao tumor. Como será comentado adiante, o *H. pylori* pode estar ausente mas mesmo assim ser, paradoxalmente, fator de risco potencial.

A presença de *Helicobacter pylori* foi pesquisada e quantificada fazendo-se a média de cinco imagens capturadas com objetiva de 100X (1.25 oil 160/0,17). Flora considerada acentuada, número médio de bacilos superior a cinquenta; moderada, entre cinquenta e vinte cinco; discreta abaixo de vinte cinco ou abacilar.

Para efeito de análise estatística consideramos flora *H. pylori* ausente nas amostras onde não havia bacilos ou quando eles se apresentavam de forma discreta (<25).

II.5 – ANÁLISE ESTATÍSTICA

No tratamento estatístico os seguintes testes e/ou recursos foram utilizados:

II.5.I. *Descrição dos dados* – Através de tabelas de distribuição de freqüências e respectivos histogramas; em algumas ocasiões tabelas de freqüências absolutas e relativas acompanhadas de gráficos de colunas, além do cálculo de sínteses estatísticas de:

II.5.I.A – Tendência central: média aritmética e mediana, essa última destacada em decorrência da grande variabilidade das mensurações obtidas.

II.5.I.B – Dispersão: amplitude global, desvio padrão e coeficiente de variação.

II.5.I.C – Correlação: coeficiente de correlação ordinal de SPEARMAN (SIEGEL, 1977) e coeficiente de correlação nominal de IVES e GIBBONS (SACHS, 1978).

II.5.II – *Inferência* – A avaliação da significância estatística foi realizada mediante *testes não paramétricos*, em virtude da acentuada heterogeneidade revelada entre as amostras, além de não haver segurança de distribuição gaussiana das populações originais; dessa forma, nos asseguramos contra resultados espuriamente significativos.

II.5.II.A – Para comparação de valores numéricos relativos e variáveis quantitativas (espessura de mucosa gástrica, leucometria) entre os quatro grupos considerados, usamos o teste de KRUSKAL-WALLIS (1952), sucedâneo não paramétrico da análise de variância. Nos contrastes múltiplos entre duas amostras, recorremos ao teste SNK de STUDENT-NEUMAN-KENLS (SACHS, 1978), utilizando-se somas de postas (grupos) ao invés de médias.

II.5.II.B – Com respeito à significância do coeficiente de SPEARMAN, utilizaram-se valores críticos descritos por ZAR (1974).

II.5.II.C – O coeficiente de correlação nominal de IVES e GIBBONS foi avaliado em sua significância pelo teste de Mc NEMAR, uma variante do qui-quadrado para amostras emparelhadas, como no caso em questão (associação de lesões dicotomizadas, presentes ou ausentes, na impossibilidade de quantificação) para cada grupo em estudo.

- Todos os testes foram realizados sobre hipóteses bicaudais e o nível de significância pré- adotado foi $p = 0,05$.
- No anexo II a essa dissertação, encontra-se detalhe dos procedimentos acima descritos.

III. RESULTADOS

III.1 – ANÁLISE POR SEXO E IDADE NOS DIFERENTES GRUPOS

Os resultados foram extraídos a partir da análise de dados sobre os quatro grupos seguintes: 1) CA tipo intestinal, 2) CA tipo difuso, 3) queixa dispéptica (gastrite) e 4) grupo de morte violenta. Veja-se no anexo I as respectivas planilhas.

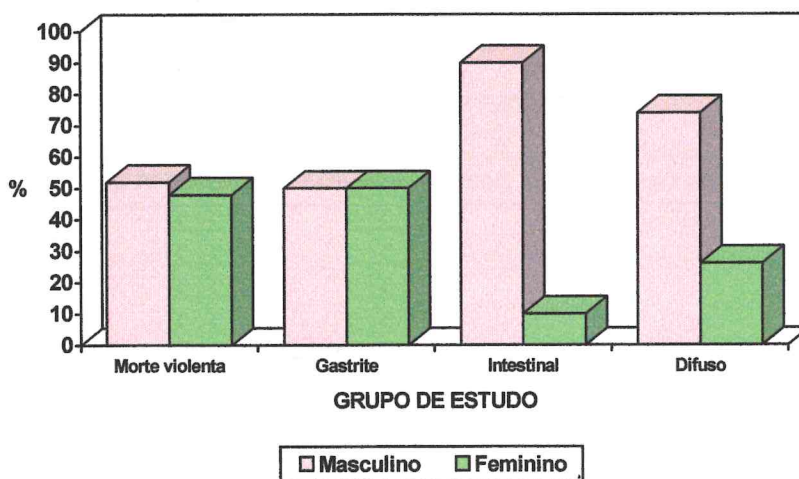
A distribuição quanto ao sexo dos diversos grupos de indivíduos em estudo mostrou uma correlação em relação ao sexo feminino entre o grupo de morte violenta e o grupo de gastrite: 49 e 50% de mulheres, respectivamente, nos dois grupos. Houve um predomínio marcante do sexo masculino (82%) nos grupos dos indivíduos com câncer, principalmente no grupo do carcinoma tipo intestinal (90%) (Tab. 1 e Fig. T1).

Tabela 1
Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função do grupo de estudo (patologia).

Sexo	Grupo de Estudo								Total	
	CA tipo Intestinal		Difuso		Q. Dispéptica		Morte Violenta			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Masculino	45	90,0	37	74,0	25	50,0	26	52,0	133	66,5
Feminino	5	10,0	13	26,0	25	50,0	24	48,0	67	33,5
Total	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0	200	100,0

Figura T1

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO O SEXO E EM FUNÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO (PATOLOGIA)



A faixa etária predominante em todos os 4 grupos foi a de 31-60 anos (Tab. 2 e Fig. T2), com média aritmética igual a 52 anos entre os indivíduos estudados. No grupo do carcinoma tipo intestinal, 48% estavam acima de 60 anos enquanto no grupo do carcinoma difuso somente 18% tinham mais de 60 anos de idade.

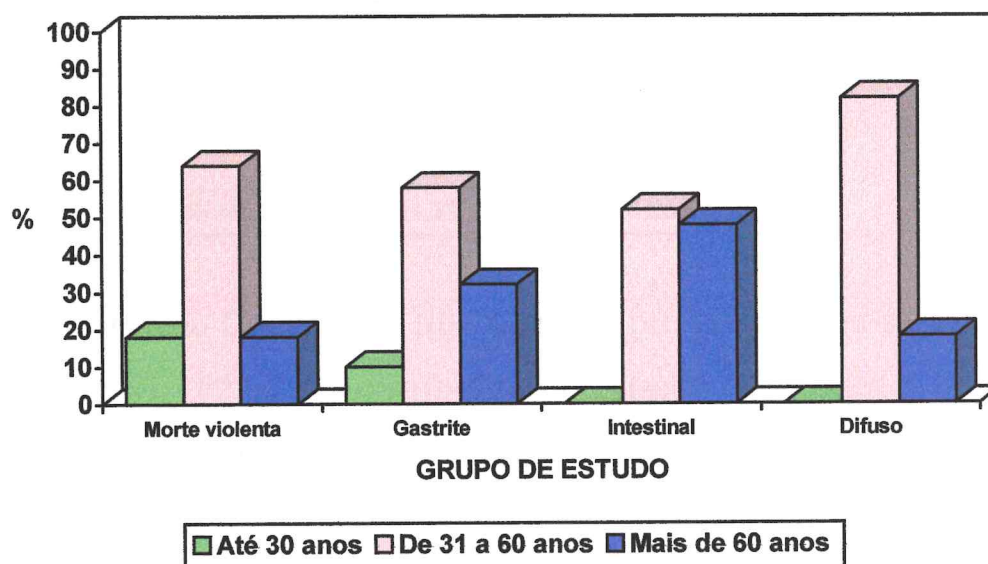
Tabela 2

Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária em função do grupo de estudo

Grupo etário	Grupo de Estudo								Total	
	Morte Violenta		Q. Dispéptica		Intestinal		Difuso			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Até 30 anos	9	18,0	5	10,0	0	0,0	0	0,0	14	7,0
De 31 a 60 anos	32	64,0	29	58,0	26	52,0	41	82,0	128	64,0
Mais de 60 anos	9	18,0	16	32,0	24	48,0	9	18,0	58	29,0
Total	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0	200	100,0

Figura T2

PERCENTUAL DOS PACIENTES ESTABELECIDOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA EM FUNÇÃO DO GRUPO DE ESTUDO



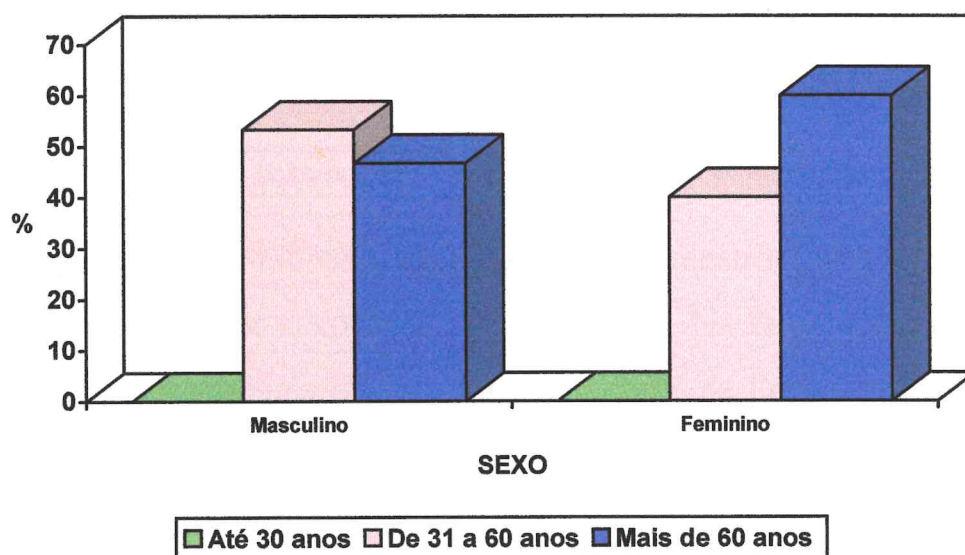
A distribuição dos pacientes com câncer gástrico tipo intestinal classificados segundo a faixa etária e em função do sexo foi predominante na faixa etária de 31 - 60 anos, 53,3 % no sexo masculino (Tab. 3 e Fig. T3).

Tabela 3
Distribuição dos pacientes com câncer gástrico tipo intestinal
segundo a faixa etária em função do sexo

Grupo etário	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino			
	N°	%	N°	%	N°	%
Até 30 anos	0	0,0	0	0,0	0	0,0
De 31 a 60 anos	24	53,3	2	40,0	26	52,0
Mais de 60 anos	21	46,7	3	60,0	24	48,0
Total	45	100,0	5	100,0	50	100,0

Figura T3

PERCENTUAL DOS PACIENTES COM CÂNCER GÁSTRICO TIPO INTESTINAL
SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA EM FUNÇÃO DO SEXO

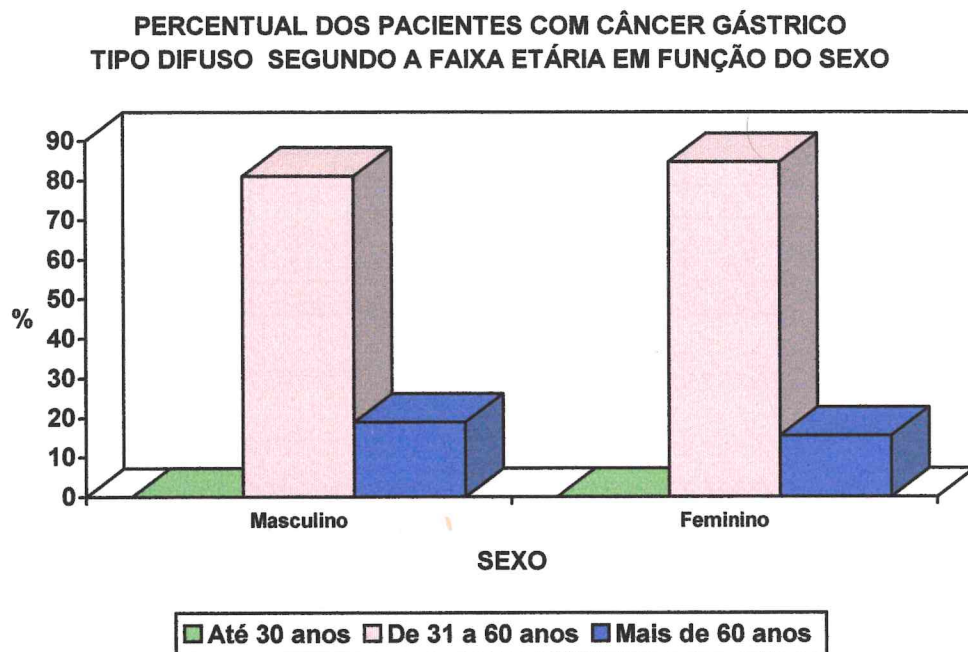


Em relação ao CA gástrico tipo difuso, o predomínio deu-se na mesma faixa etária de 31 - 60 anos, a distribuição em relação ao sexo sendo de 81,1% no sexo masculino e 84,6% no sexo feminino (Tab. 4 e Fig. T4).

Tabela 4
Distribuição dos pacientes com câncer gástrico tipo difuso
segundo a faixa etária e em função do sexo.

Grupo etário	Sexo				Total	
	Masculino		Feminino			
	N°	%	N°	%	N°	%
Até 30 anos	0	0,0	0	0,0	0	0,0
De 31 a 60 anos	30	81,1	11	84,6	41	82,0
Mais de 60 anos	7	18,9	2	15,4	9	18,0
Total	37	100,0	13	100,0	50	100,0

Figura T4



A hipotrofia da mucosa gástrica (Fig. 5) mostrou uma distribuição equilibrada em ambos os sexos (Tab. 5 e Fig. T5). Na faixa etária de 31-60 anos predominou a ausência de hipotrofia (57,1%) e na faixa etária acima de 60 anos predominou presença de hipotrofia, a qual foi mais prevalente, entretanto na faixa etária de 31- 60 anos (Tab. 6 e Fig. T6).

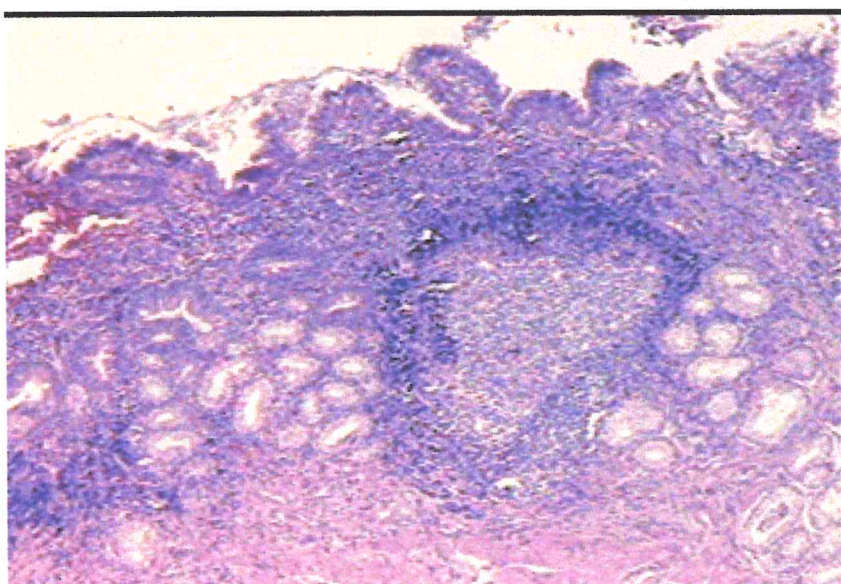


Figura 5 – Aspecto hipotrófico da mucosa gástrica com folículos linfóides (Grupo 3).

Tabela 5

Distribuição dos pacientes segundo o sexo em função de presença ou ausência de *hipotrofia de mucosa gástrica*

Sexo	Hipotrofia da mucosa				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Masculino	99	66,0	34	68,0	133	66,5
Feminino	51	34,0	16	32,0	67	33,5
Total	150	100,0	50	100,0	200	100,0

Figura T5

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO O SEXO E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE HIPOTROFIA DA MUCOSA GÁSTRICA

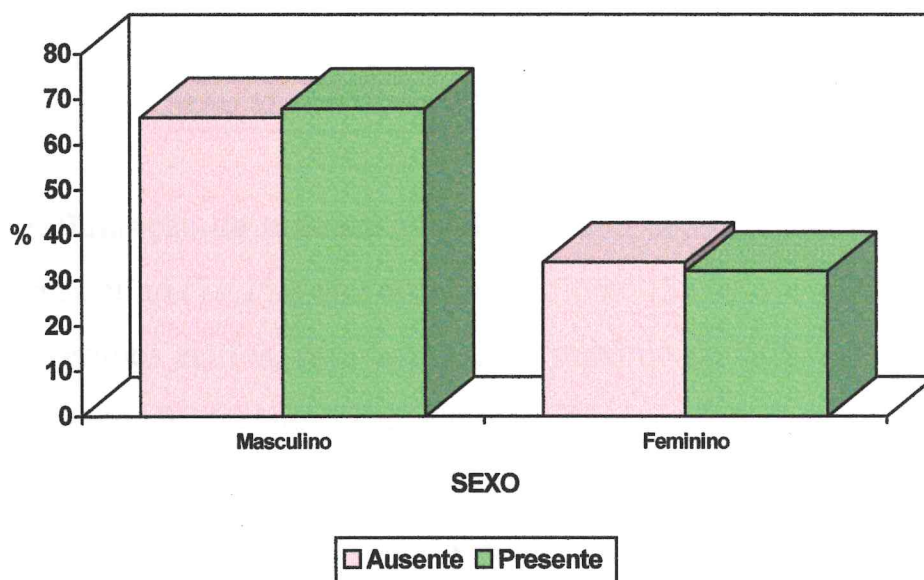


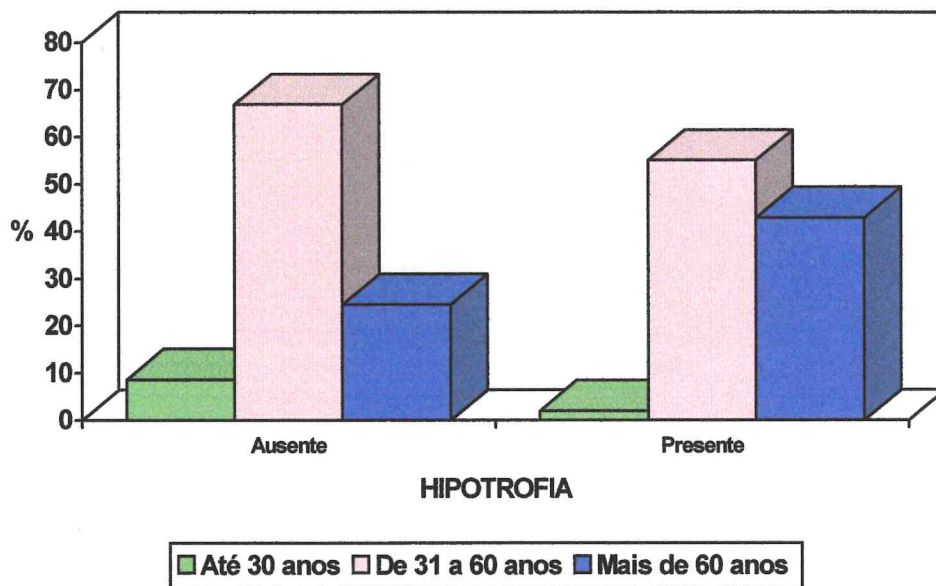
Tabela 6

Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de *hipotrofia da mucosa gástrica*

Grupo etário	Hipotrofia da mucosa gástrica				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Até 30 anos	13	8,6	1	2,0	14	7,0
De 31 a 60 anos	101	66,9	27	55,1	128	64,0
Mais de 60 anos	37	24,5	21	42,9	58	29,0
Total	151	100,0	49	100,0	200	100,0

Figura T6

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE HIPOTROFIA DA MUCOSA GÁSTRICA



A **inflamação da mucosa gástrica** foi substancialmente mais freqüente no sexo masculino (71,1%) que no sexo feminino (28,9%) (Tab. 7 e Fig. T7), e em todos os grupos etários, com um registro máximo de 67,8% de positividade na faixa etária de 31-60 anos (Tab. 8 e Fig. T8).

Tabela 7

Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência de inflamação da mucosa gástrica

Sexo	Inflamação da mucosa gástrica				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Masculino	46	59,0	87	71,3	133	66,5
Feminino	32	41,0	35	28,7	67	33,5
Total	78	100,0	122	100,0	200	100,0

Figura T7

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO O SEXO EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE INFLAMAÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA

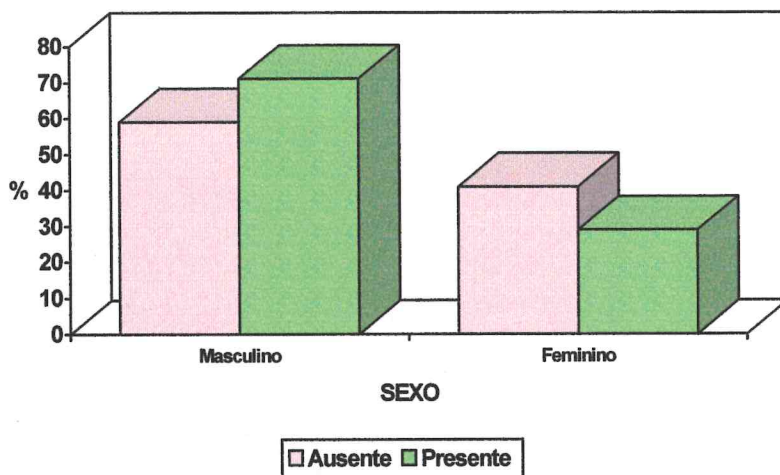


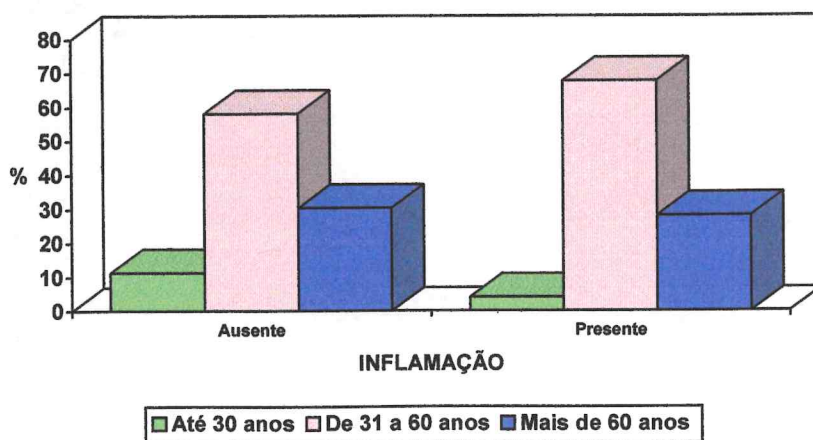
Tabela 8

Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de *inflamação da mucosa gástrica*

Faixa etária	Inflamação da mucosa gástrica				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Até 30 anos	9	11,4	5	4,1	14	7,0
De 31 a 60 anos	46	58,2	82	67,8	128	64,0
Mais de 60 anos	24	30,4	34	28,1	58	29,0
Total	79	100,0	121	100,0	200	100,0

Figura T8

PERCENTUAL DOS PACIENTES CLASSIFICADOS SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE INFLAMAÇÃO DA MUCOSA GÁSTRICA



O processo inflamatório era tipicamente de fase exudativa crônica com predominante infiltração linfoplasmocitária, discreta quantidade de histiócitos e sem sinais de neoformação conjuntivo vascular e gigantócitos. Os granulócitos neutrófilos associavam-se a processo necrobiótico com erosão do epitélio mucoso de revestimento, indicando certo grau de reatividade, como agudização do processo inflamatório (Fig. 6).

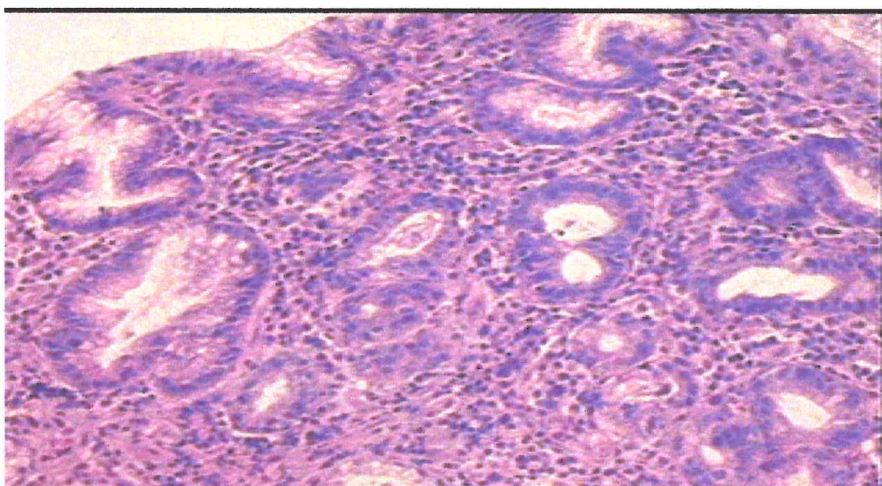


Figura 6 – Aspecto inflamatório da mucosa gástrica, com erosão superficial (200X).

A **presença de folículos linfóides reacionais** (Fig. 7) no córion da mucosa gástrica foi predominante no sexo masculino, 79,2%, contra 20,8% dos casos observado no sexo feminino (Tab. 9 e Fig. T9). Este achado foi independente da faixa etária, destacando-se, entretanto, os indivíduos do grupo de 31-60 anos (64%) (Tab. 10 e Fig. T10).

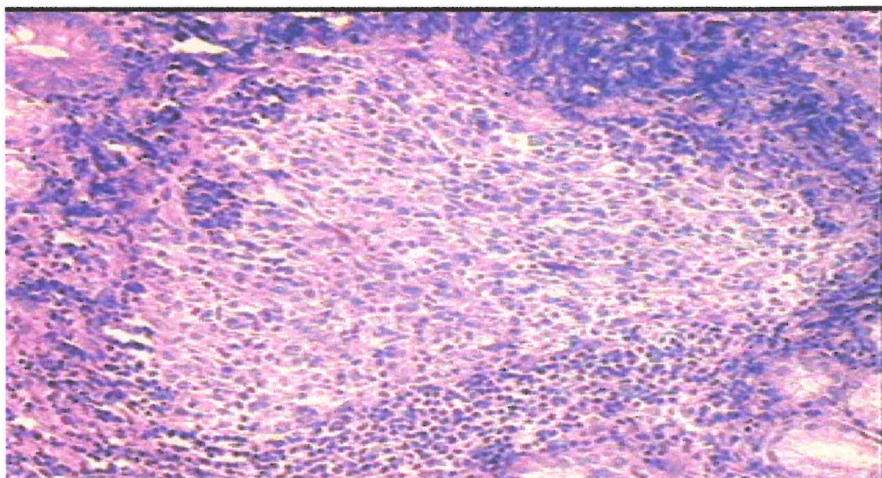


Figura 7 – Detalhe do folículo linfóide com centro germinativo evidente (200X).

Tabela 9

Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência de *folículo linfóide reacional na mucosa gástrica*

Sexo	Folículo Linfóide				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Masculino	114	64,7	19	79,2	133	66,5
Feminino	62	35,3	5	20,8	67	33,5
Total	176	100,0	24	100,0	200	100,0

Figura T9

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO O SEXO E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE FOLÍCULO LINFÓIDE REACIONAL

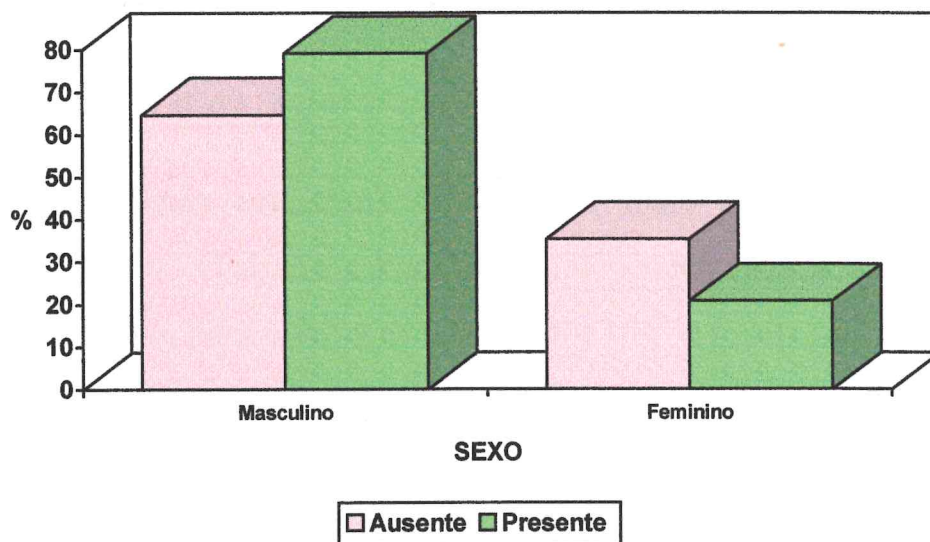


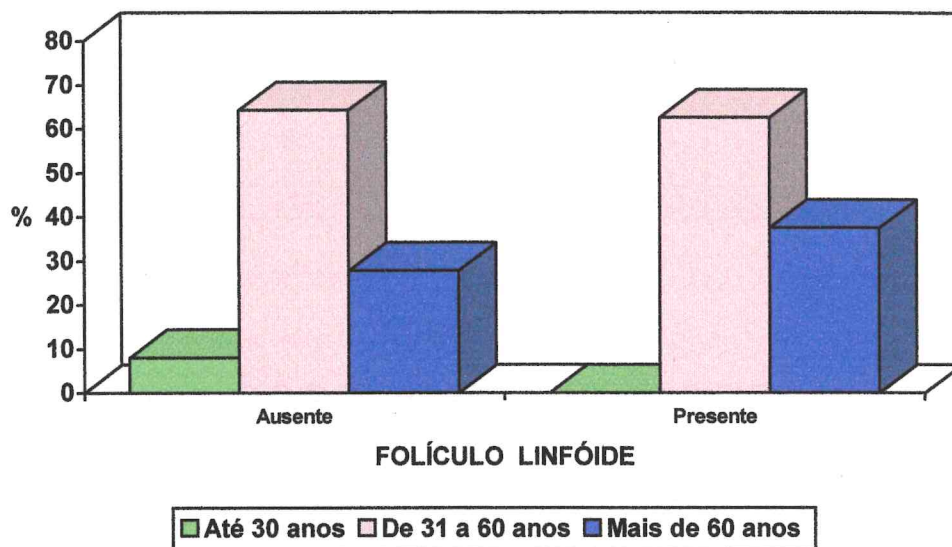
Tabela 10

Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de *folículo linfóide na mucosa gástrica*

Grupo etário	Folículo linfóide				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Até 30 anos	14	8,0	0	0,0	14	7,0
De 31 a 60 anos	113	64,2	15	62,5	128	64,0
Mais de 60 anos	49	27,8	9	37,5	58	29,0
Total	176	100,0	24	100,0	200	100,0

Figura T10

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE FOLÍCULO LINFÓIDE REACIONAL



A **metaplasia intestinal** (Fig. 8) foi mais predominante no sexo masculino, 76,1% (Tab. 11 e Fig. T11), independentemente da faixa etária, mas com destaque para a faixa de 31-60 anos (64%) (Tab. 12 e Fig. T12). À metaplasia, associavam-se as vezes, hiperplasia e displasia do epitélio glandular (7%).

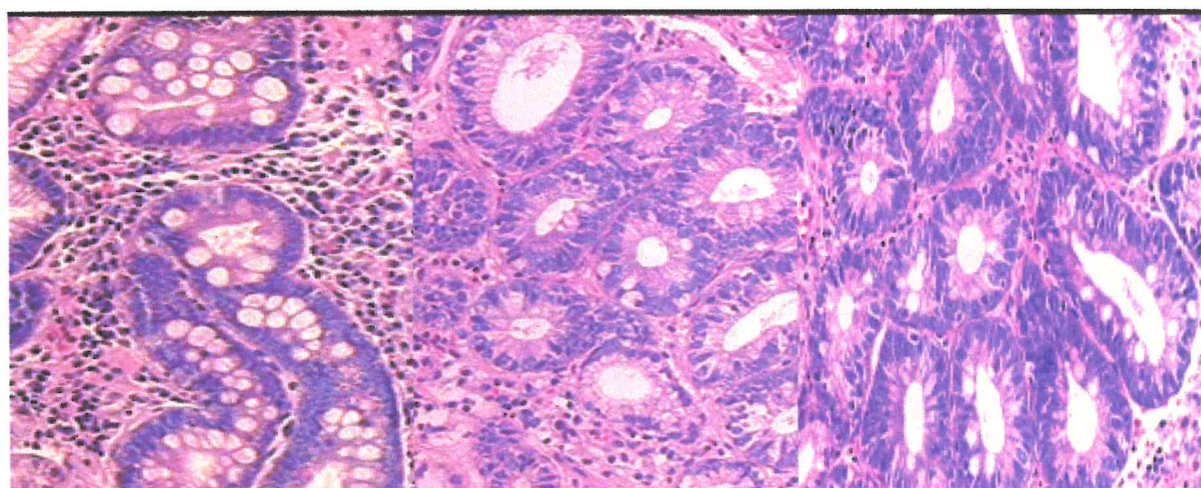


Figura 8 – Metaplasia intestinal ! hiperplasia glandular ! e displasia (200X).

Tabela 11

Distribuição dos pacientes segundo o sexo e em função da presença ou ausência de *metaplasia intestinal*.

Sexo	Metaplasia Intestinal				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Masculino	82	61,6	51	76,1	133	66,5
Feminino	51	38,4	16	23,9	67	33,5
Total	133	100,0	67	100,0	200	100,0

Figura T11

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO O SEXO E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE METAPLASIA INTESTINAL

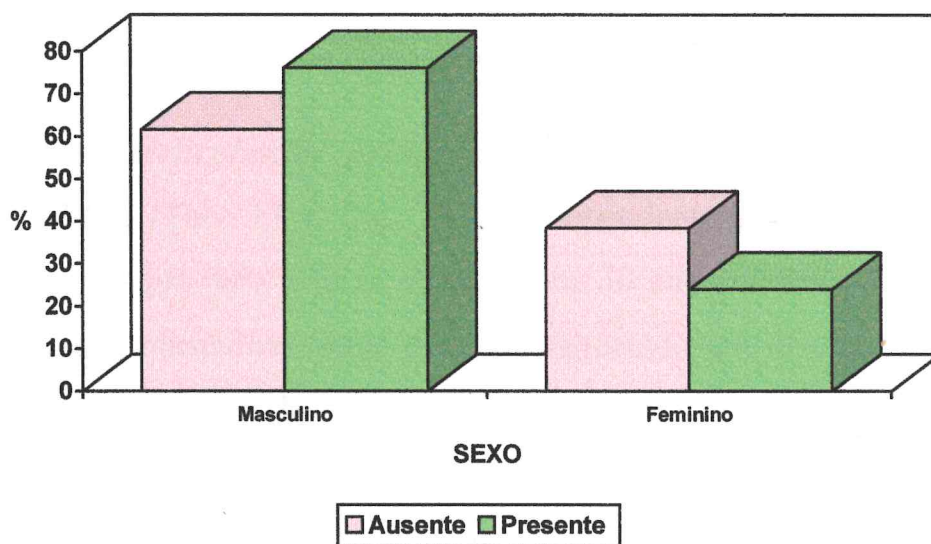


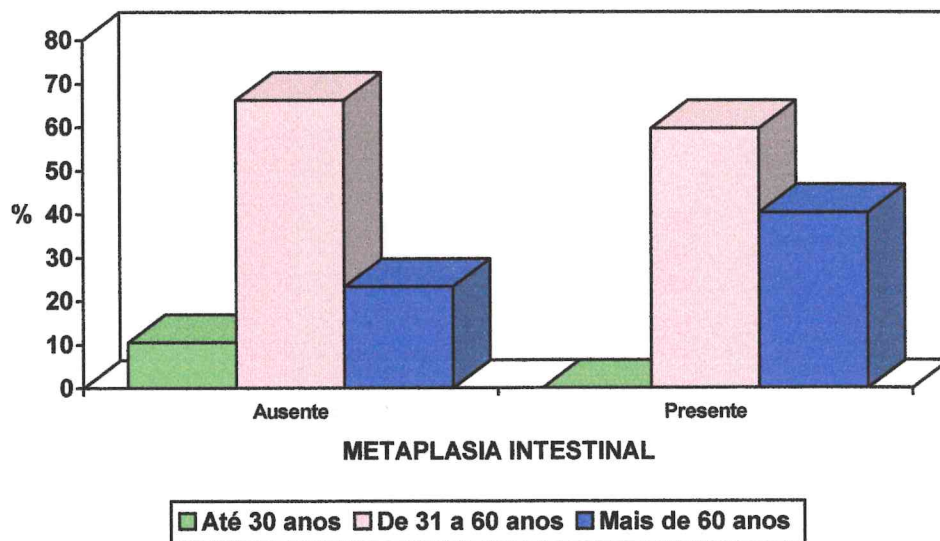
Tabela 12

Distribuição dos pacientes classificados segundo a faixa etária em função da presença ou ausência de *metaplasia intestinal*.

Faixa etária	Metaplasia Intestinal				Total	
	Ausente		Presente			
	N°	%	N°	%	N°	%
Até 30 anos	14	10,5	0	0,0	14	7,0
De 31 a 60 anos	88	66,2	40	59,7	128	64,0
Mais de 60 anos	31	23,3	27	40,3	58	29,0
Total	133	100,0	67	100,0	200	100,0

Figura T12

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE METAPLASIA INTESTINAL



A flora *Helicobacter pylori* (Fig. 9) foi mais prevalente no sexo feminino (7/67) (Tab. 13 e Fig. T13), independentemente da faixa etária. Houve um destaque para a faixa etária até os 30 anos no sexo feminino, em relação ao sexo masculino, onde pôde ser detectado um discreto incremento no registro da presença desse tipo de flora bacteriana: 21,4% até 30 anos, contra 5,9% de ausência na mesma faixa (Tab. 14 e Fig. T14). A exsudação plasmocitária esteve regularmente presente quando a flora bacteriana *Helicobacter pylori* apresentava grau moderado. Os granulócitos estavam presentes principalmente quando o processo inflamatório era avaliado como intenso.

Tabela 13

Distribuição dos pacientes classificados segundo o sexo e em função da presença ou ausência de *Helicobacter pylori*

Sexo	<i>Helicobacter pylori</i>				Total	
	Ausente		Presente		N°	%
	N°	%	N°	%		
Masculino	126	67,7	7	50,0	133	66,5
Feminino	60	32,3	7	50,0	67	33,5
Total	186	100,0	14	100,0	200	100,0

Figura T13

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO O SEXO E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE *Helicobacter pylori*.

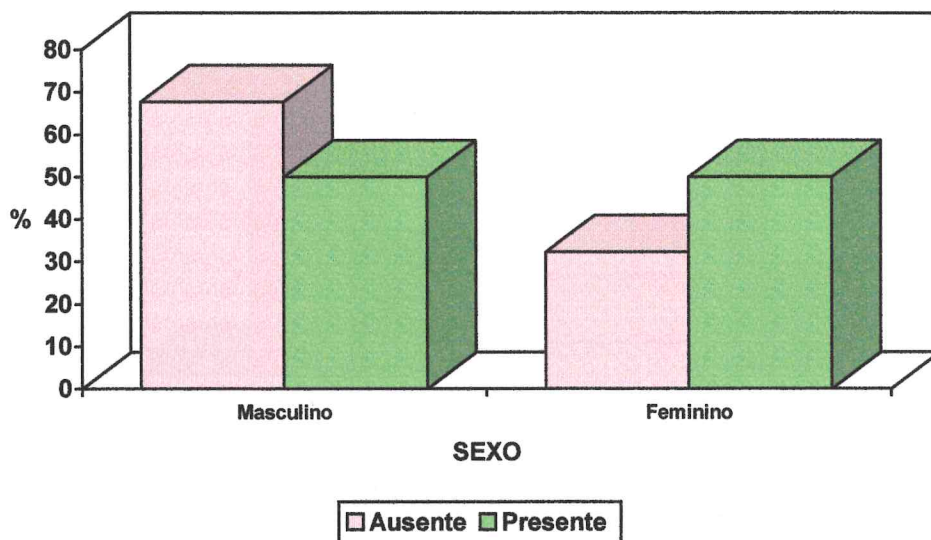


Tabela 14

Distribuição dos pacientes segundo a faixa etária e em função da presença ou ausência de *Helicobacter pylori*

Faixa etária	<i>Helicobacter pylori</i>				Total	
	Ausente		Presente		N°	%
	N°	%	N°	%		
Até 30 anos	11	5,9	3	21,4	14	7,0
De 31 a 60 anos	120	64,5	8	57,1	128	64,0
Mais de 60 anos	55	29,6	3	21,4	58	29,0
Total	186	100,0	14	100,0	200	100,0

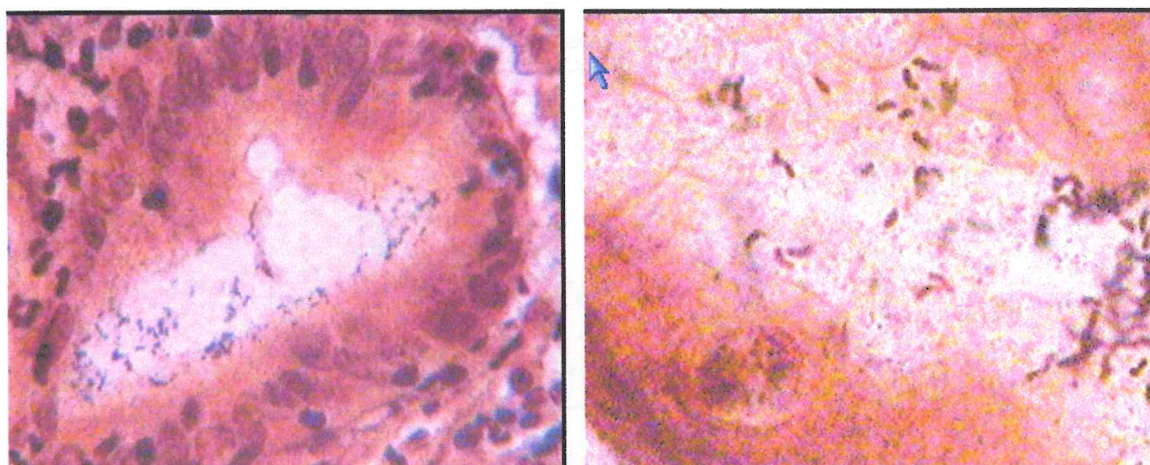


Figura 9 – Flora *H. pylori* presente na luz glandular com moderada quantidade de bacilos, os quais não mostram invasão tissular (Warthin-Starry, objetiva 40X e objetiva de imersão).

Figura T14

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO A FAIXA ETÁRIA E EM FUNÇÃO DA PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE *Helicobacter pylori*

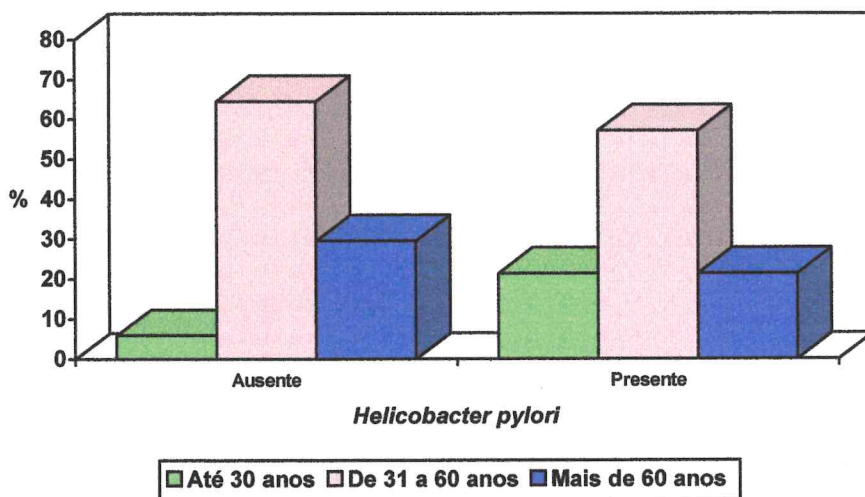


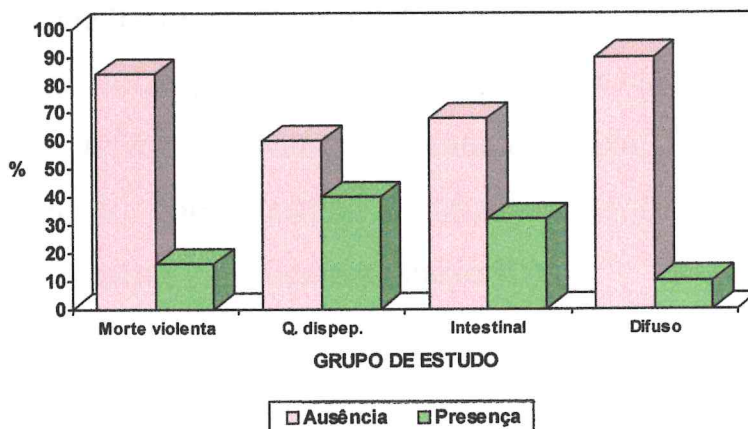
Tabela 15

Distribuição dos pacientes segundo ausência ou presença de hipotrofia da mucosa gástrica e em função do grupo de estudo

Hipotrofia	Grupo de Estudo								Total	
	CA tipo Intestinal		CA tipo Difuso		Q. dispéptica (gastrite)		Morte Violenta			
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
Ausente	34	68,0	45	90,0	30	60,0	42	84,0	151	75,5
Presente	16	32,0	5	10,0	20	40,0	8	16,0	49	24,5
Total	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0	200	100,0

Figura T15

PERCENTUAL DOS PACIENTES SEGUNDO AUSÊNCIA OU PRESENÇA DE HIPOTROFIA DA MUCOSA GÁSTRICA E EM FUNÇÃO DO GRUPO ESTUDADO



III.2 – ANÁLISE COMPARATIVA, ENTRE OS DIVERSOS GRUPOS DA ESPESSURA DA MUCOSA GÁSTRICA.

Verificou-se uma diferença altamente significativa entre as espessuras da mucosa gástrica nos diversos grupos (Tab. 16), evidenciada pelo teste não paramétrico de Kruskal-Wallis ($H=26,53$; $p<0,05$). As diferenças entre pares de grupos, analisados pelo SNK de postos também foram significativas, destacando-se o contraste entre o câncer gástrico tipo difuso (maior espessura) e o tipo intestinal (menor espessura).

Tabela 16
DADOS QUANTITATIVOS DA ESPESSURA DA MUCOSA GÁSTRICA

Grupo	N	Amplitude	Média	Mediana	σ	CV
CA tipo intestinal	50	0,40 – 1,35	0,87	0,85	0,26	30%
CA tipo difuso	50	0,40 – 1,45	1,10	1,25	0,28	26%
Q. dispéptica	50	0,38 – 1,40	0,88	0,85	0,28	32%
Morte violenta	50	0,67 – 1,49	1,06	0,94	0,27	25%

III.3 – ANÁLISE COMPARATIVA, ENTRE OS DIVERSOS GRUPOS, DA REAÇÃO INFLAMATÓRIA, AVALIADA ATRAVÉS DA DENSIDADE LEUCOCITÁRIA (LEUCOMETRIA).

A análise estatística revelou diferença altamente significativa ($p<0,05$) nos valores leucométricos entre os quatro grupos de estudo (Tabela 17). É mister, contudo, salientar que essa diferença corra mais por conta do contraste entre os grupos de referência (Morte Violenta x Queixa Dispéptica) que entre os grupos de câncer, tipo intestinal e difuso, onde o SNK não detectou diferença estatisticamente significativa (anexo III).

Tabela 17

**DADOS DA DENSIDADE LEUCOCITÁRIA NA MUCOSA GÁSTRICA
NOS GRUPOS DE ESTUDO**

Grupo	N	Amplitude	Média	Mediana	δ	CV
CA tipo intestinal	50	04 - 25	14,42	16,00	4,52	31%
CA tipo difuso	50	00 - 28	13,90	17,00	7,56	54%
Q. dispéptica	50	06 - 30	16,54	18,00	5,90	36%
Morte violenta	50	00 - 18	5,84	6,00	5,75	99%

III. 4. GRAU DE ASSOCIAÇÃO ENTRE LESÕES INTRAGRUPAIS (CA TIPO INTESTINAL VS CA TIPO DIFUSO).

A. No carcinoma tipo intestinal, observou-se:

- Correlação nominal inversa entre a presença de folículos linfóides reacionais e metaplasia intestinal, estatisticamente significativa ($r_n = 0,30$; $p < 0,05$).

- Correlação nominal direta, significativa, entre presença de *H. pylori* e folículos linfóides reacionais ($r_n = 0,24$; $p < 0,05$).

- Correlação nominal inversa entre a presença de *H. pylori* e metaplasia intestinal ($r_n = -0,40$, $p < 0,05$).

B. Para os casos de carcinoma tipo difuso, a análise estatística revelou:

- Correlação nominal direta entre a presença de folículos linfóides e a metaplasia intestinal ($r_n = 0,20$ e $p < 0,05$).

- Ausência de correlação positiva entre presença de folículos reacionais e *H. pylori* ($r = 0,56$; $p > 0,05$, NS).

- Ausência de correlação positiva entre metaplasia e presença do *H. pylori* ($r_n = 0,08$; $p > 0,05$).

III.5. GRAU DE CORRELAÇÃO ENTRE ESPESSURA DA MUCOSA GÁSTRICA E INTENSIDADE DO PROCESSO INFLAMATÓRIO (MEDIDA PELA DENSIDADE DE LEUCÓCITOS NOS QUATRO GRUPOS).

Na amostra de casos de carcinoma tipo intestinal, a correlação entre espessura da mucosa gástrica e grau de inflamação foi direta, embora débil e sem significância estatística ($R_s = -0,35$; $p < 0,05$).

Considerando-se o carcinoma difuso, observou-se uma correlação inversa, estatisticamente significativa entre estes dois parâmetros, isto é, espessura da mucosa e intensidade da inflamação ($R_s = -0,35$; $p < 0,05$).

Nas amostras obtidas nos grupos sem patologia tumoral, observou-se ausência de correlação significativa entre estes mesmos, com respeito ao material obtido por via endoscópica de pacientes dispépticos ($R_s = 0,07$; $p > 0,05$); inversamente, para o grupo morte violenta, ocorreu discreta correlação inversa, porém com significância estatística ($R_s = 0,28$; $p \sim 0,05$).

Na amostra e mucosas obtidas por via endoscópica no grupo Queixa Dispéptica), a análise estatística sugere:

- A) Correlação nominal forte e direta entre presença de folículos linfóides reacionais e metaplasia intestinal, com significância estatística verificada pelo teste de Mc'Nemar ($R_n = 0,60$; $p < 0,05$).
- B) Correlação nominal inversa, altamente significativa, entre presença do *H. pylori* e existência de folículos reacionais ($R_n = -0,28$; $p < 0,05$).

No grupo Morte Violenta, obtivemos:

- A) Associação direta, porém não significativa entre folículos linfóides reacionais e metaplasia intestinal ($R_s = 0,52$; $p > 0,05$).
- B) Associação não significativa entre folículos linfóides reacionais e *H. pylori* ($R_n = 0,20$; $p > 0,05$).
- C) Associação leve positiva, não significativa entre metaplasia intestinal e *H. pylori*.

IV. DISCUSSÃO

A faixa etária predominante em todos os 4 grupos estudados foi a de 31-60 anos, com média aritmética igual a 52 anos entre os indivíduos. No grupo do carcinoma tipo intestinal, 48% estavam acima de 60 anos enquanto no grupo do carcinoma difuso somente 18% tinham mais de 60 anos de idade. A literatura assinala que os carcinomas de estômago ocorrem principalmente na quinta e sexta décadas de vida, sendo raro em pacientes com menos de 40 anos e raríssimo em pacientes com menos de 20 anos (CHEN e cols., 1994), embora haja registro de caso de carcinoma gástrico em paciente com 16 anos de idade (OLIVEIRA e cols., 1997).

Observou-se um predomínio marcante do sexo masculino (82%) nos grupos dos indivíduos com câncer, principalmente no grupo do carcinoma tipo intestinal. Em relação ao câncer gástrico tipo difuso, o predomínio deu-se na mesma faixa etária de 31 - 60 anos, a distribuição em relação ao sexo sendo de 81,1% no sexo masculino.

O câncer gástrico geralmente se desenvolve no contexto bem estabelecido de outras lesões precursoras, onde a seqüência temporal mais aceita é: lesão benigna crônica tipo dispéptica mas com gastrite atrófica multifocal e metaplasia intestinal, câncer gástrico incipiente restrito à mucosa (*in situ*), carcinoma microinvasivo (MULLIGAN, 1972) e carcinoma francamente invasivo.

No material em estudo a inflamação da mucosa gástrica foi substancialmente mais freqüente no sexo masculino (71,1%) que no sexo feminino (28,9%), afetava todos os grupos etários, mas com um registro máximo de 67,8% de positividade na faixa etária de 31-60 anos.

O processo inflamatório era tipicamente de fase exudativa crônica com predominante infiltração linfoplasmocitária, discreta quantidade de histiócitos e sem sinais de neoformação conjuntivo-vascular e de gigantócitos. Granulócitos neutrófilos associavam-se por sua vez a processo necrobiótico e com erosão do epitélio mucoso de revestimento, indicando assim certo grau de reativação com reagudização de processo inflamatório crônico, geralmente de baixa intensidade.

Uma associação entre gastrite crônica e câncer foi proposta por BONN e cols. em 1938, os quais registraram que imigrantes chineses apresentavam uma alta incidência de câncer gástrico associado à gastrite atrófica com metaplasia intestinal, em comparação com nativos da Malásia.

Em relação à hipotrofia da mucosa gástrica, esta mostrou uma distribuição equilibrada em ambos os sexos. Na faixa etária de 31-60 anos observou-se o predomínio da ausência de hipotrofia (57,1%) e na faixa etária acima de 60 anos houve predomínio da presença de hipotrofia, a qual, entretanto, foi mais prevalente na faixa etária de 31- 60 anos. A ingestão crônica de sal (CORREA, 1983), tanto no homem como em animais de laboratório (KODAMA e cols., 1984), está associada à atrofia e perda glandular. A vitamina C (ácido ascórbico) é um potente anti-oxidante e em muitos estudos tipo caso-controle, ela aparece em níveis significativamente mais baixos na dieta, em indivíduos que desenvolvem câncer gástrico. Meios modernos de preservação de alimentos utilizando agentes anti-oxidantes poderão ter um efeito protetor (FONTHAN e cols., 1986). Outros trabalhos destacam a carência de vitamina E, que também é forte agente anti-oxidante. Esta pode estar deficiente em indivíduos que apresentam gastrite grave ou alterações citológicas da mucosa gástrica ou de glândulas, do tipo displasia (GRAHAM e cols., 1985). Há registro de relativa deficiência de carotenóide

na dieta de populações com elevada incidência de gastrite, sendo o nível sérico deste também baixo em indivíduos com displasia gástrica (HAMPERL, 1956). O significado dessa associação ainda não é suficientemente claro, mas os carotenóides não são apenas precursores de vitamina A, eles agem também como anti-oxidantes e neutralizadores de radicais livres. Tais substâncias protetoras naturais ou anti-oxidantes celulares da dieta são abundantes em frutas frescas, vegetais e saladas. Há evidências de pacientes com gastrite crônica e metaplasia intestinal associadas à infecção crônica por *H. pylori* e, conseqüentemente, a produção de amônia no microambiente gástrico, que exibem uma redução significativa destas alterações na mucosa gástrica pela suplementação com β -caroteno (BUKIN e cols, 1995). A amônia, por sua vez, já é reconhecida experimentalmente como fator indutor do aumento da replicação celular na mucosa gástrica (TJUJII e cols., 1995).

O *esôfago de Barrett*, geralmente associado a processo inflamatório vinculado a esofagite de refluxo tem aumentado sua incidência nos últimos anos e parece acompanhar um aumento na incidência da gastrite atrófica e do adenocarcinoma do cárdia e do esôfago terminal (KLINKENBERG-KNOL e cols., 1994; SPECHLER, 1994). Pacientes *H. pylori* positivos e com esofagite de Barrett sob tratamento prolongado com omeprazole apresentam um risco muito maior de desenvolverem atrofia e perda glandular gástrica do que pacientes *H. pylori* negativos. Portanto, terapia anti-secretória prolongada em pacientes infectados com *H. pylori* potencializa o risco do câncer gástrico pois a supressão ácida reduz drasticamente a colonização antral e subsequente inflamação mas, simultaneamente, incita a migração do *H. pylori* para o estômago proximal e distal (KUIPER e cols., 1995). A metaplasia intestinal foi mais predominante no sexo masculino, 76,1%, independentemente da faixa etária, mas com destaque para a faixa de 31-60

anos (64%). À metaplasia, associavam-se as vezes, hiperplasia e displasia do epitélio glandular (7%).

A *gastrite crônica atrófica* (SIPPONEN, 1989) e a *metaplasia intestinal* (JASS, 1980) são as lesões que mais se associam ao desenvolvimento do câncer gástrico, principalmente o carcinoma *tipo intestinal*. A gastrite atrófica usualmente começa como um processo multifocal no estômago distal (CORREA, 1988). Quando esses focos coalescem resulta uma diminuição da produção de ácido clorídrico, que parece ser o processo patogênico básico, incitando, em associação com outros cofatores, sucessivamente o aparecimento de metaplasia intestinal, displasia e finalmente carcinoma (CARNEIRO e cols., 1994). A metaplasia intestinal freqüentemente acompanha o *tipo intestinal* de carcinoma gástrico (70%), enquanto a prevalência da metaplasia intestinal entre pacientes com o *tipo difuso* de carcinoma gástrico é semelhante àquela encontrada na população em geral (42%) (HOWSON e cols., 1986). É alta a prevalência da gastrite atrófica e da metaplasia intestinal em regiões que apresentam alta incidência de câncer gástrico (CORREA e cols., 1990). Estas observações sugerem que a gastrite atrófica e a metaplasia intestinal possam apresentar um caráter endêmico dependente de fatores ambientais e infecciosos, representando um importante elo intermediário na sequência etiopatogênica da carcinogênese gástrica associada ao carcinoma *tipo intestinal*.

Embora não tendo sido observado na casuística levantada no presente trabalho, devemos citar a *anemia perniciosa* (BLACKBURN e cols., 1968) como outra condição que tem se revelado estar duas a três vezes mais associada ao risco do desenvolvimento do câncer gástrico (HSING & HANSSON, 1993). Nestes pacientes também é maior o risco de tumores carcinóides, talvez resultante de uma prolongada supressão ácida,

hipergastrinemia e hiperplasia neuroendócrina devido aos efeitos lesivos de autoanticorpos circulantes dirigidos contra as células parietais e células produtoras de fator intrínseco (HERMANEK & WITTEKIND, 1994). Até o momento não pôde ser demonstrado um maior risco de desenvolver carcinoma gástrico ou carcinóide, os pacientes submetidos a acloridria induzida por drogas, como os antagonistas de receptores histamínicos tipo H2 das células parietais (MOLLER e cols., 1992)

A *úlcera péptica* não foi observada no presente estudo, mas sabemos que quando tratada quimicamente não parece estar associada com o câncer gástrico (HOLE e cols., 1987). Por outro lado, gastrectomia subtotal distal para o tratamento de condições benignas, principalmente úlcera péptica, associa-se a um risco duas vezes maior de desenvolvimento do câncer gástrico, principalmente quando da associação positiva entre úlcera péptica e *H. pylori* (TERSMETTE e cols., 1990).

A presença de folículos linfóides reacionais no córion da mucosa gástrica foi predominante no sexo masculino, 79,2%, contra 20,8% dos casos observado no sexo feminino. Este achado foi independente da faixa etária, destacando-se, entretanto, os indivíduos do grupo de 31-60 anos (64%). Assinalamos que em 1983, ISAACSON & WRIGHT demonstraram a existência de linfomas de baixo grau de células B associados ao tecido linfóide da mucosa (MALT). Os linfomas gástricos MALT representam aproximadamente 50% dos linfomas primários do estômago (COGLIATTI e cols., 1991). Diferentemente do intestino delgado e do cólon que exibem normalmente agregados linfóides tipo MALT ao nível de placas de Peyer, a mucosa gástrica normal não apresenta folículos linfóides. As hiperplasias linfóides proeminentes encontradas na mucosa gástricas foram inicialmente designadas de linfoma linfocelular ou “pseudolinfoma”. Em 1988, WYATT

e RATHBONE observaram que folículos linfóides eram comuns e específicos de gastrites por *H. pylori* e sugeriram que a hiperplasia linfóide era resultado da estimulação imunológica induzida por antígenos bacterianos em casos de gastrite crônica. GENTA e cols. (1993), usando técnicas endoscópicas agressivas, observaram em material de biópsia hiperplasia linfóide em todos os pacientes com *H. pylori*, bem como a ausência de folículos linfóides nos pacientes não infectados. Ademais, a hiperplasia linfóide não mostrava nenhuma correlação com a intensidade da inflamação ou o grau de colonização e tendia a desaparecer cerca de um ano após a erradicação da bactéria (WOTHERSPOON e cols., 1991).

No material em estudo, a flora *Helicobacter pylori* foi mais prevalente no sexo feminino, independentemente da faixa etária. Houve um destaque para a faixa etária até os 30 anos no sexo feminino, em relação ao sexo masculino, onde pôde ser detectado um discreto incremento no registro da presença desse tipo de flora bacteriana: 21,4% até 30 anos. A exsudação plasmocitária esteve regularmente presente quando a flora bacteriana *Helicobacter pylori* apresentava grau moderado. Os granulócitos estavam presentes principalmente quando o processo inflamatório era avaliado como intenso. Infecção piogênica é indicativa, de um modo geral, de uma interação hospedeiro-parasito do tipo destrutiva, isto é, deletéria para o hospedeiro, pois sinaliza reativação da resposta inflamatória por predomínio de linfócitos TCD4+ no sítio da lesão (BLASER, 1992).

A infecção pelo *Helicobacter pylori* tem sido amplamente considerado, um fator de risco potencial ao desenvolvimento do câncer gástrico (PARSONNET e cols., 1991), fato este que se reflete em risco relativo (*odds ratio*) de magnitude de 3 a 6 (FORMAN, 1991). Esta forte associação parece estar restrita ao *tipo intestinal* e com lesões com sede na porção distal do antro

e do corpo gástrico (PARSONNET e cols., 1991). A questão do papel da infecção pelo *H. pylori* na patogênese do câncer gástrico permanece em aberto, mas há numerosas evidências de uma estreita associação dessa bactéria sobretudo em infecções contraídas na infância, com o desenvolvimento, inicialmente, de gastrite crônica superficial e posteriormente gastrite crônica atrófica (NIGHTINGALE, 1994). O desenvolvimento de gastrite atrófica induzida pela infecção causada pelo *H. pylori* parece desencadear uma cascata de eventos matagênicos cumulativos e não letais, os quais promovem seleção clonal de células da mucosa gástrica manifestando comportamento agressivo e invasivo. O fator idade parece também ser crítico ao desenvolvimento de gastrite atrófica multifocal ao passo que infecção por este patógeno contraída em idade adulta tende a causar gastrite crônica antral, secreção reduzida de somatostatina, conseqüentemente hipersecreção ácida e úlcera duodenal. BRAGA e cols. (1994) puderam constatar que em áreas carentes da região metropolitana de Fortaleza, 17% das crianças na faixa etária de 2-4 anos já apresentam evidência sorológica de infecção por *H. pylori*. Somente uma pequena proporção das pessoas infectadas (2%) com este microorganismo e portadora de gastrite crônica com atrofia glandular e metaplasia intestinal desenvolve neoplasia gástrica, o que sugere a participação interativa de cofatores individuais, imunológicos, ambientais e dietéticos (CARNEIRO, 1994).

SOBALA e cols. (1993) documentaram acentuada redução dos níveis de vitamina C no suco gástrico em indivíduos *H. pylori*-positivos. A vitamina C, além de potente anti-oxidante, previne a formação de nitrosaminas no estômago. A prevalência de câncer gástrico, portanto, parece estar relacionada tanto a fatores dietéticos quanto a flora *H. pylori*-positiva e ambos, por sua

vez, são influenciados por condições sócio-econômicas (BRAGA e cols. 1994).

O câncer gástrico continua sendo uma causa importante de morte em regiões onde a infecção pelo *H. pylori* em crianças é a regra. Em Fortaleza é a causa primeira de tumores maligno sólidos de vísceras na população masculina (JUAÇABA e cols., 1984). A flora bacteriana constituída por *Helicobacter pylori* tem provavelmente um papel chave nos estágios iniciais da gastrite superficial crônica. A infecção crônica persiste nos estágios sucessivos de atrofia, metaplasia e displasia, porém nos estágios francamente pré-malignos a flora é presente apenas em áreas onde o epitélio foveolar está indene. Esta observação, a de uma possível associação negativa entre atrofia gástrica intensa e flora *H. pylori* – positiva, sugere fortemente que o estômago atrófico torna-se inóspito ao *H. pylori* (VANAGUNAS, 1998). O nosso estudo reforça esta hipótese. Entretanto, se a gastrite superficial associada ao *H. pylori* progride para a gastrite atrófica, esta sequência pode ser de grande significado pois atrofia é amplamente documentada como fator de risco para o desenvolvimento do câncer gástrico (STALNIKOWICZ & BENBASSAT, 1990). A inflamação crônica selecionaria epitélio tipo intestinal (metaplásico) como alvo preferencial de sinais mitogênicos na mucosa gástrica com alteração do ciclo celular das células epiteliais.

Uma etapa chave nesta hipótese é a formação de compostos N-nitrosos na cavidade gástrica, que são tóxicos e apresentam potencial carcinogênico. Eles podem ser formados pelo alto nível de nitrito resultante da atividade redutase da flora bacteriana atuando no nitrato da dieta. Os nitritos são moléculas muito reativas que podem interagir com as aminas, ureases e outros compostos nitrogenados encontrados com abundância nos alimentos (MIRVISH, 1983). Dois proeminentes exemplos dessa possibilidade tem sido

investigados. Nitrosação do peixe, que é o componente principal da dieta japonesa, resulta em substâncias que experimentalmente induzem câncer gástrico em ratos (WEISBURGER e cols., 1980). Nitrosação semelhante ocorre com um tipo de feijão de corda (*fava beans*), componente básico da dieta de populações colombianas. Estas exibem um alto risco relativo para o câncer gástrico que parece resultar da formação de um potente mutagênico químico de iniciação de origem vegetal (YANG e cols., 1984).

Uma outra fonte potencial de compostos mutagênicos pode ser a partir de macrófagos e de leucócitos polimorfonucleares ativados que infiltram a lâmina própria, muito provavelmente como resultado da reação inflamatória crônica induzida pela presença do *Helicobacter pylori* no lúmen, produzindo substâncias tóxicas conhecidas como espécies ou radicais reativos derivados do O₂ e NO, com grave dano para as células epiteliais. Estes leucócitos ativados produzem ion superóxido e óxido nítrico, que podem alterar de modo irreversível o DNA do genoma da célula epitelial e produzirem mutações pontuais como as que ocorrem na inativação ou desregulação do gene que codifica a proteína *p53* ou na amplificação do gene *erb-B2* que codifica membros da família de receptores para EGF α -R (CORREA, 1992). O mecanismo de associação do *Helicobacter pylori* com o câncer gástrico parece ser de duas formas: uma forma indireta, isto é, através da gastrite atrófica crônica e da metaplasia intestinal e, de forma direta, pela sua ação oncogênica própria. O *H. pylori* favoreceria ao aparecimento da metaplasia intestinal, com atrofia extensa que, em seguida, criaria um ambiente desfavorável para a perpetuação da flora bacteriana, que declinaria, mas predispondo ao aparecimento do *tipo intestinal* de câncer gástrico.

Vários estudos tem mostrado claramente que a infecção pelo *H. pylori* aumenta substancialmente o grau de replicação de células epiteliais ao nível

do colo das glândulas gástricas, amplificando assim a zona ou compartimento replicativo. Este efeito parece ser mais evidente quando da associação *H. pylori* – metaplasia intestinal do tipo colônica ou incompleta. Isto é significativo dado o reconhecimento da metaplasia intestinal como condição pré-maligna.

Estudos *in vitro* tem demonstrado que *H. pylori* total ou LPS purificado obtido a partir da bactéria ou o estrato proteico homólogo a proteínas de choque térmico (*hsp*) da classe das chaperoninas são capazes de ativar monócitos os quais passam a expressar moléculas HLA-DR, IL-2R, bem como ion superóxido, IL-1, IL-6 e TNF- α . Todos estes produtos e detritos derivados diretamente da bactéria (PAF, p. ex.) podem atuar com múltiplas atividades pró-inflamatórias e, como tal, agirem como mediadores inflamatórios como assinalado pelo *The Eurogast Study Group* (1991).

A indução de liberação de mediadores inflamatórios pelo *H. pylori* pensa-se constituir um processo adaptativo bacteriano, pois a inflamação crônica de grau leve, pela ruptura da barreira da mucosa, possibilita a liberação de nutrientes no seio do gel mucoso parcialmente liquefeito pela ação de proteases e fosfolipases bacteriana. Deste modo, esta estreita interação justifica o fato de quando o câncer já está instalado ser raro o encontro da flora *H. pylori* no seio do epitélio gástrico tumoral (NIGHTINGALE & GRUBER, 1994).

Pesquisas epidemiológicas e estudos experimentais associando infecção crônica pelo *H. pylori* e desenvolvimento de neoplasia maligna do estômago levaram a *International Agency for Research on Cancer* a classificar o *H. pylori* como carcinógeno grupo I (IARC, 1994).

As alterações moleculares associadas ao acúmulo de mutações sucessivas na célula alvo da mucosa gástrica podem ser potencializadas por

agentes oxidantes, mormente os exógenos presentes na dieta, ou pelo tabagismo ou através de substratos leucocitários. Este efeito nocivo, como já assinalado acima, pode ser atenuado ou mesmo evitado pela ação das substâncias anti-oxidantes como o ácido ascórbico, o alfa-tocopherol e o beta-caroteno (FONTHAN e cols., 1986).

Por tudo que foi discutido poderíamos tentar resumir uma provável sequência de eventos destacando o papel chave do *Helicobacter pylori* na sequência gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e carcinoma (Figura 10). Outros fatores, tais como hereditariedade, dieta (consumo excessivo de sal, dieta pobre em frutas frescas e vegetais) e fumo contribuem substancialmente ao desenvolvimento da atrofia gástrica e, conseqüentemente, ao risco aumentado para câncer do estômago.

Diante dos resultados encontrados e da literatura apresentada fica patente a estreita associação da presença de inflamação na mucosa gástrica, folículos linfóides reativos, hipotrofia da mucosa e metaplasia intestinal, ao longo de uma sequência com interação múltipla com a flora bacteriana *Helicobacter pylori* e culminando com o câncer gástrico. Tais processos patológicos básicos devem ser pesquisados sistematicamente e analisados criteriosamente na interpretação do estudo histopatológico de biópsias endoscópica gástricas em casos clinicamente suspeitos de neoplasia epitelial maligna do estômago.

Identificar tais lesões histológicas fundamentais, numa associação significativa, é importante para o estabelecimento de parâmetros que possam ser usados em programas de prevenção secundária e de detecção precoce do câncer gástrico (*early gastric cancer*).

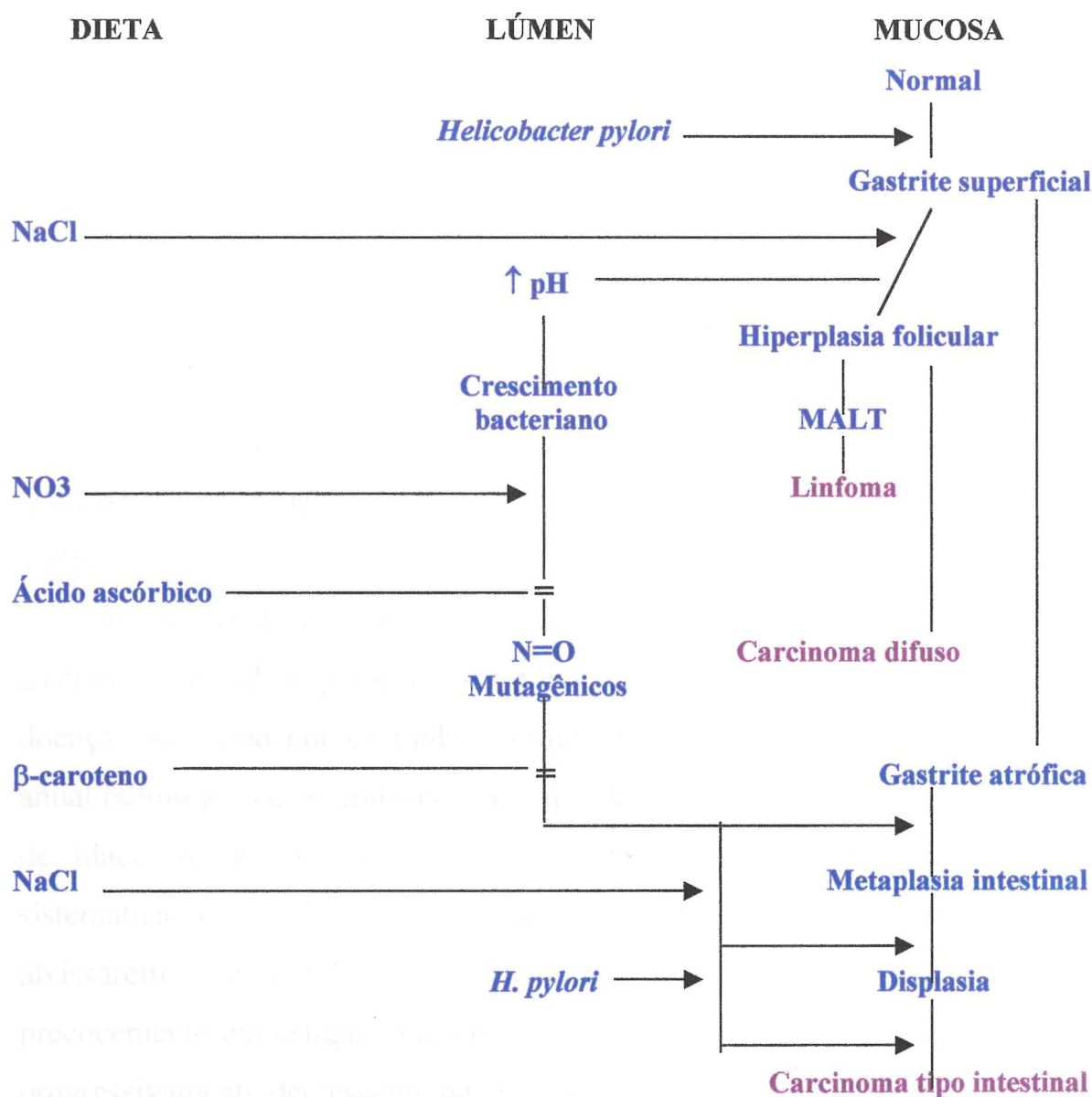


Figura 10 – Representação esquemática de um modelo hipotético de carcinogênese gástrica. Mudanças progressivas na morfologia da mucosa gástrica são determinadas por mudanças micro-ambientais da cavidade gástrica, refletindo peculiaridades dietéticas, flora *H. pylori* e processo inflamatório, este último acompanhado de atrofia da mucosa, perda de glândulas, metaplasia intestinal, hipocloridria e, geralmente, lesões displásicas ou francamente malignas, seja o câncer gástrico ou o linfoma MALT.

A endoscopia de lesões ulceradas gástricas vistas pela radiologia é positiva em menos de 3% dos casos (GRUNDMANN & SCHLAKE, 1982). Assim, se os aspectos radiológicos de uma lesão ulcerada parecem benignos e

uma completa cicatrização pode ser demonstrada num exame posterior de controle, a endoscopia pode não ser necessária. A endoscopia e a biópsia devem ser indicadas em todos os casos em que o exame radiológico detecte a presença de tumor ou lesão ulcerada que não cicatriza após seis semanas de tratamento (FUCHS, 1995).

A biópsia através de endoscopia de fibra óptica é um método diagnóstico com 95% de sensibilidade. Esta técnica permite a obtenção de múltiplos fragmentos na biópsia, incluindo amostras em profundidade adequadas para a detecção de neoplasia linfóide (KURTZ & SHERLOCK, 1985).

Programa de rastreamento dirigido ao diagnóstico precoce do câncer gástrico é defendido principalmente em países onde é alta a prevalência da doença. No Japão por exemplo o programa consiste basicamente de exame anual radiológico e/ou endoscópico em todas as pessoas com mais de 50 anos de idade de ambos os sexos. Programas que empregam a endoscopia sistemática para a detecção precoce do câncer gástrico acusam resultados alvissareiros. 40 a 60% dos diagnósticos de casos novos são detectados precocemente em estágios pré-clínicos da doença, o que explica a tendência progressivamente decrescente na taxa anual de mortalidade do câncer gástrico no Japão (MARUYAMA e cols., 1977).

Não podemos ignorar a situação geográfica do estado do Ceará, como uma região de incidência elevada de câncer gástrico, como demonstrado na Figura 11 (CORREA, 1981).

São Paulo, na região Sudeste, costuma ser citado como o maior contingente populacional de nordestinos do País, que logicamente migra para o Sudeste a procura de melhores oportunidades sócio-econômicas, mas preservando suas raízes culturais, inclusive no que se refere a alimentação.

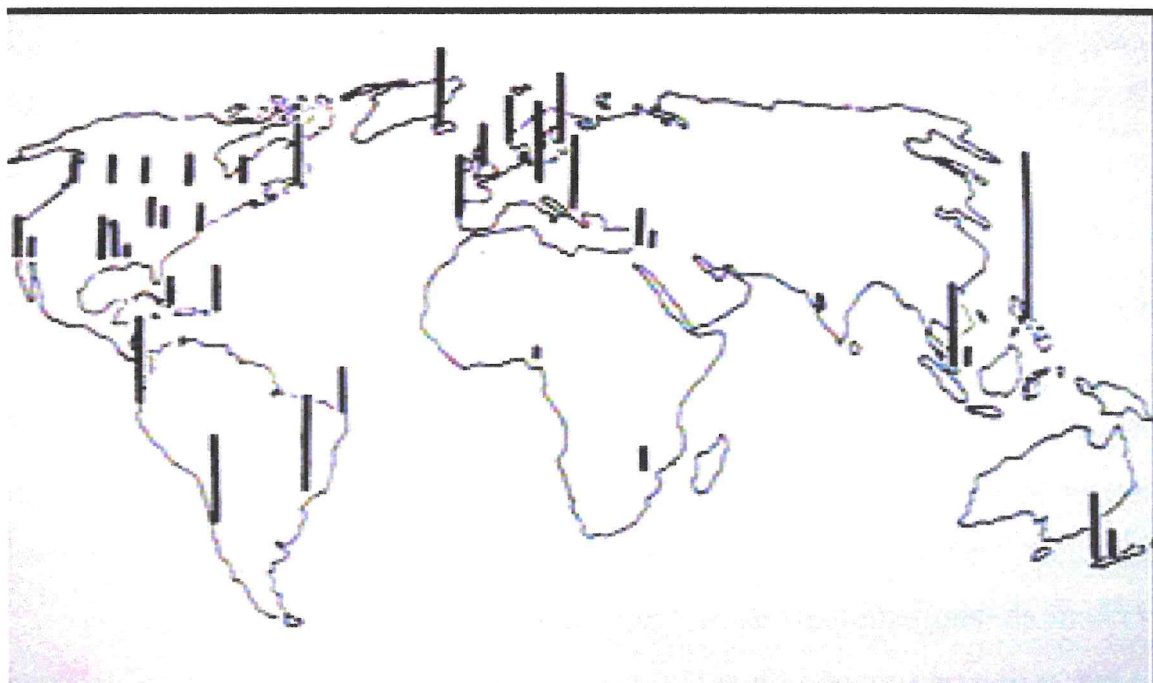


Figura 11 – Mapa mundi com indicações em barra demonstrativas das taxas de incidência de Câncer gástrico, destacando no Nordeste do Brasil o Ceará e São Paulo na região Sudeste (CORREA, 1981).

O objetivo maior do presente trabalho é o de poder, a partir de lesões fundamentais e detectáveis à análise histopatológica, de amostras obtidas por endoscopia, estabelecer parâmetros estatisticamente válidos de triagem na avaliação de pacientes visando à prevenção e ao diagnóstico precoce do câncer gástrico, mormente considerando-se indivíduos acima de 30 anos do sexo masculino.

V. CONCLUSÕES

Por estar em uma região de média a elevada incidência de câncer gástrico, o estado do Ceará necessita de programas integrados de prevenção e diagnóstico precoce dessa doença.

Por ser um estado com notória carências de recursos, os métodos de prevenção e diagnóstico precoce não podem ser em massa, mesmo tendo como alvo populações de risco, inclusive por limitações econômicas.

No diagnóstico das lesões gástricas associadas e precursoras do câncer a endoscopia com biópsia é o método adequado, sendo no entanto dispendioso e incômodo devendo haver critérios para definir sua indicação e periodicidade.

Faz-se mister a exata definição de lesões fundamentais da mucosa gástrica associadas e potencialmente precursoras do câncer gástrico e que não se limitem a termos diagnósticos específicos, sujeitos a modificações posteriormente.

Dentro do elenco de lesões básicas encontradas na mucosa gástrica associadas e provavelmente precursoras do câncer gástrico destacamos as seguintes: **inflamação crônica, metaplasia intestinal, folículos linfóides reativos, hipotrofia da mucosa e flora *Helicobacter pylori*.**

A correlação dessas lesões fundamentais com o câncer do estômago tipo intestinal foi demonstrado para o câncer no grupo de indivíduos assintomáticos acima de 31 anos, principalmente do sexo masculino.

Por ser a patologia gástrica às vezes assintomática e o Ceará uma região de alta incidência de câncer gástrico, recomendamos uma endoscopia digestiva alta na população acima de 31 anos, mormente quando associada a queixa dispéptica.

Por ser reconhecido como carcinógeno grupo I a presença do *H. pylori*, demonstrada pela biópsia endoscópica ou outros métodos como teste da urease ou sorologia, deve ser tratada com vista à erradicação da bactéria e desse modo, prevenção primária do câncer gástrico.

Com base em nossos resultados sugerimos que os pacientes que apresentem a associação de duas ou mais dessas lesões precursoras na mucosa gástrica devam submeter-se a controle endoscópico anual até a normalização histológica da mucosa gástrica.

Consideramos ser esta uma medida econômica, prática e objetiva para o estabelecimento de critérios morfológicos de triagem e de determinantes da periodicidade de intervenção para o acompanhamento da evolução das lesões gástricas associadas e precursoras do câncer gástrico.

A N E X O I

PLANILHAS CONTENDO OS DADOS BRUTOS DOS
QUATRO GRUPOS ESTUDADOS:

- Grupo 01 – CA tipo intestinal.
- Grupo 02 – CA tipo difuso
- Grupo 03 – Queixa dispéptica
- Grupo 04 – Morte violenta

PLANILHA 1 - Estudo das lesões encontradas no grupo com CA TIPO INTESTINAL.

EXAME	CA TIPO G I S M	ID	SEXO		TROFISMO				INFLAMAÇÃO				FOL. LIN.				MET. INT.				<i>H. pylori</i>					
			M	F	E	D	M	A	0	D	M	A	G	P	0	D	M	A	O	C	I	H	D	O	D	M
01	G	46	M				M				M				0					C						0
02	G	52	M				D				M					M				0						0
03	G	52	M					M			M					D					I					0
04	G	79	M				E				M					D				0						0
05	G	60		F			D				M					D				0						0
06	G	79	M				E				M					D					C					0
07		M 59	M				E				M					D					C					0
08	G	78	M					M			M					M					C					0
09	G	59	M				E				M				0							D				0
10	G	70	M					D			M					M					I					0
11	G	53	M						M		M					D					I					0
12	G	49	M				E					A				M				0						0
13	G	45	M				E				M				0						I					0
14	G	43	M				E				M			P		D				0						D
15	G	76	M				E				M			P		D					I					D
16		M 48	M					D			M					D				0						0
17		M 51		F					M		M					M					I					0
18		M 59	M				E				M					D					C					0
19	G	79	M						A		M				0						C					0
20	G	35	M					D			M					D					I					0
21	G	62	M						M		M					D					C					0
22	G	41	M				E				M					D					C					0
23	G	65	M							A	M					D					I					0
24	G	70		F				D			M					D					I					0
25	G	73	M					D			D					D			0							D
26	G	65	M						M		M					D					I					0
27	G	59	M					D			M					D						D				0
28	G	70	M					D			M					M						D				0
29	G	49	M					D			M					M					I					0
30	G	67	M					D			D					D					H					0
31	G	67	M					D			M					D					I					0
32	G	47	M						M		M					D					I					0
33	G	43	M					D			D					D				0						0
34	G	45	M					D			M					A				0						0
35	G	71	M					D			M			P		D						D				D
36	G	57	M						M		M			P	0					0						D
37	G	72		F			E				D					D					C					0
38	G	69	M					D			D					0					0					0
39	G	73	M					D			D					0					0					0
40	G	67	M							A	D					0						D				0
41	G	61	M					D			M					D					0					0
42	G	49	M					D			M					D					0					0
43	G	48	M						M		M					D					I					0
44	G	59	M					D			M					A				0						0
45	G	45	M					D			D					A						D				0
46	G	46	M						M		M					M					I					0
47	G	67	M					D			M			G		M					I					D
48	G	63	M					D			M					A						D				0
49	G	61		F					M		D					A					C					0
50	G	63	M						M		M					A					I					0

CA TIPO: carcinoma tipo

G - glandular

I - células isoladas

S - sólido

M - misto

SEXO: M - masculino

F - feminino

TROFISMO:

hipotrofia da mucosa

E - mucosa eutrófica

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

INFLAMAÇÃO:

0 - ausente

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

G - granulócitos

P - plasmócitos

FOL. LIN.

foliculos linfóides

0 - ausentes

D - discretos

M - moderados

A - acentuados

MET. INT.

Metaplasia intestinal

0 - ausente

C - completa

I - incompleta

H - hiperplasia

D - displasia

H. pylori: *Helicobacter*

pylori

PLANILHA 2 - Estudo das lesões encontradas no grupo com CA TIPO DIFUSO.

EXAME	CA TIPO G I S M	ID	SEXO M F	TROFISMO E D M A	INFLAMAÇÃO O D M A G P	FOL. LIN. O D M A	MET. INT. O C I H D	H. pylori O D M A
01	I	46	M	M	M	0	H	0
02	S	73	M	E	M	M	0	0
03	I	63	F	E	A G	D	0	D
04	I	44	M	D	A G	M	0	D
05	S	48	M	E	M	D	C	0
06	S	46	M	D	M P	D	I	D
07	I	50	M	E	0	0	0	0
08	I	64	M	D	M	D	I	0
09	I	51	M	E	M	0	0	0
10	I	39	M	D	D	D	0	0
11	I	82	M	D	A P	D	I	M
12	I	34	F	E	M	D	I	0
13	M	46	M	M	M	D	I	0
14	S	42	M	E	M P	D	0	D
15	I	45	M	E	M	D	C	0
16	I	50	M	D	D	0	0	0
17	I	74	M	E	D	D	I	0
18	I	53	F	D	M	D	I	0
19	I	40	M	D	A	D	0	D
20	S	56	F	E	M	D	0	0
21	I	48	M	M	M	D	0	0
22	M	61	M	E	D	D	0	0
23	I	37	F	E	D	D	0	0
24	I	58	M	D	M	D	0	0
25	I	49	F	D	M	D	H	0
26	I	46	M	D	D	D	0	0
27	I	47	F	M	A	M	0	D
28	I	70	F	E	0	0	0	0
29	I	46	M	E	D	0	0	0
30	I	42	M	E	M	D	0	0
31	S	60	M	E	D	D	0	0
32	M	40	M	E	D	D	0	0
33	I	40	M	E	M	A	I	0
34	I	49	F	D	M	0	0	0
35	I	72	M	D	M	D	H	0
36	I	45	M	D	M P	A	I	D
37	M	46	M	E	0	0	0	0
38	I	47	M	E	M P	M	0	D
39	I	33	F	E	D	M	I	0
40	I	61	M	D	A G	A	0	0
41	I	59	M	A	D	0	0	0
42	S	47	M	E	M	M	C	0
43	I	51	M	E	0	0	0	0
44	I	39	M	D	D	D	0	0
45	I	35	F	E	M	D	I	0
46	S	41	M	E	M	D	0	D
47	I	49	M	D	D	0	0	0
48	I	52	F	D	M	D	I	0
49	S	55	F	E	M	D	C	0
50	M	60	M	E	D	D	0	0

CA TIPO: carcinoma tipo

G - glandular

I - células isoladas

S - sólido

M - misto

SEXO: M - masculino

F - feminino

TROFISMO :

hipotrofia da mucosa

E - mucosa eutrófica

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

INFLAMAÇÃO:

0 - ausente

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

G - granulócitos

P - plasmócitos

FOL. LIN.

foliculos linfóides

0 - ausentes

D - discretos

M - moderados

A - acentuados

MET. INT.

Metaplasia intestinal

0 - ausente

C - completa

I - incompleta

H - hiperplasia

D - displasia

H. pylori: *Helicobacter**pylori*

PLANILHA 3 - Estudo das lesões encontradas no grupo com QUEIXA DISPÉPTICA.

EXAME	CA TIPO G I S M	ID	SEXO M F	TROFISMO E D M A	INFLAMAÇÃO			FOL. LIN. O D M A	MET. INT. O C I H D	H. pylori O D M A
					O	D	M A G P			
01	-	53	M	E	M	G	0	H	D	
02	-	64	M	E	D		D	I	0	
03	-	46	F	M	M	G	D	0	0	
04	-	33	M	D	M	G	0	0	D	
05	-	42	F	D	D		0	0	0	
06	-	51	F	D		A	D	0	D	
07	-	72	M		A	M	D	0	M	
08	-	15	F	E		A G	D	0	M	
09	-	46	F	E		M	D	0	M	
10	-	96	F	E		M	0	I	D	
11	-	70	F	D	D		0	0	D	
12	-	49	M	M	M	G	0	0	D	
13	-	61	F	D		A G	0	0	D	
14	-	79	M	D	M		D	I	0	
15	-	63	M	M	M		0	0	0	
16	-	35	F	E		A P	0	0	M	
17	-	57	F	M	M	G	0	0	0	
18	-	57	F	A	M		D	H	M	
19	-	84	M	M	M	G	0	0	D	
20	-	36	M	D	M	P	0	0	D	
21	-	60	F	D	M		0	0	D	
22	-	15	F	D	M	P	0	0	D	
23	-	60	M	M	M		D	0	D	
24	-	60	M	M	M		0	0	0	
25	-	46	F	M		A P	D	H	M	
26	-	56	F	D	M		0	0	0	
27	-	27	F	A	D		D	0	0	
28	-	57	F	D	M		0	0	0	
29	-	81	M	D		A	0	0	D	
30	-	53	F	D	D		0	0	D	
31	-	58	M	E	M	G	0	0	D	
32	-	22	F	D	M		D	0	D	
33	-	47	M	D	M		0	0	0	
34	-	46	F	D	M	G	0	0	D	
35	-	52	M	E	M		0	I	0	
36	-	37	F	E	D		0	0	0	
37	-	33	M	E	M		D	0	M	
38	-	43	M	M	M		D	I	M	
39	-	32	M	D	M	G	0	0	0	
40	-	80	F	M	D		0	0	D	
41	-	21	F	E	M		0	0	M	
42	-	63	M	M	D		0	0	D	
43	-	71	M	D	D		D	0	0	
44	-	73	M	A	D		D	0	0	
45	-	64	M	M	M		0	0	M	
46	-	71	M	M		A	D	0	D	
47	-	58	F	M	M		M	0	D	
48	-	52	F	M	M		D	0	D	
49	-	42	M	D	M	G	D	I	0	
50	-	83	M	M	D		0	0	D	

CA TIPO: carcinoma tipo

G - glandular

I - células isoladas

S - sólido

M - misto

SEXO: M - masculino

F - feminino

TROFISMO :

hipotrofia da mucosa

E - mucosa eutrófica

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

INFLAMAÇÃO:

0 - ausente

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

G - granulócitos

P - plasmócitos

FOL. LIN.

foliculos linfóides

0 - ausentes

D - discretos

M - moderados

A - acentuados

MET. INT.

Metaplasia intestinal

0 - ausente

C - completa

I - incompleta

H - hiperplasia

D - displasia

H. pylori: *Helicobacter**pylori*

PLANILHA 4 - Estudo das lesões encontradas no grupo com MORTE VIOLENTA.

EXAME	CA TIPO G I S M	ID	SEXO M F	TROFISMO E D M A	INFLAMAÇÃO O D M A G P	FOL. LIN. O D M A	MET. INT. O C I H D	H. pylori O D M A
01	-	53	M	E	D	0	0	D
02	-	45	F	D	D	M	0	D
03	-	60	F	D	D	D	0	0
04	-	65	F	M	D	M	0	0
05	-	75	M	M	M	D	0	D
06	-	54	F	D	D	D	0	0
07	-	58	F	E	0	0	0	0
08	-	28	F	E	M P	D	0	M
09	-	57	F	D	M	0	0	D
10	-	45	F	E	0	D	0	0
11	-	62	M	E	D	D	0	D
12	-	61	M	D	D	D	0	0
13	-	16	M	D	0	D	0	0
14	-	63	F	M	D	D	0	D
15	-	38	M	E	0	D	0	0
16	-	85	M	M	D	0	0	0
17	-	58	M	D	D	D	0	0
18	-	56	F	D	D	D	0	D
19	-	38	F	E	0	D	0	0
20	-	64	M	D	D	D	C	0
21	-	40	M	M	D	D	0	0
22	-	22	F	D	D	D	0	0
23	-	31	M	D	D	D	0	0
24	-	63	F	E	0	D	0	0
25	-	50	M	M	M	D	0	D
26	-	11	F	D	D	D	0	0
27	-	50	F	M	D	M	0	0
28	-	43	F	E	0	0	0	0
29	-	14	F	E	0	0	0	0
30	-	61	M	D	D	D	0	D
31	-	50	M	E	0	D	0	0
32	-	17	F	E	0	D	0	0
33	-	37	F	E	0	A	0	0
34	-	33	M	E	M	0	0	0
35	-	50	F	D	D	D	0	0
36	-	38	F	E	D	A	0	0
37	-	32	M	E	M G P	0	0	M
38	-	52	M	D	D	M	0	0
39	-	31	M	E	M P	M	0	M
40	-	40	F	E	D	A	0	0
41	-	42	M	D	D	0	0	D
42	-	53	M	D	D	M	0	D
43	-	57	F	E	0	0	0	0
44	-	60	M	M	M	D	C	0
45	-	27	M	E	0	D	0	D
46	-	47	M	E	0	D	C	0
47	-	32	M	D	0	0	0	D
48	-	30	M	E	0	D	0	D
49	-	32	F	D	0	D	0	0
50	-	38	M	E	D	D	0	0

CA TIPO: carcinoma tipo

G - glandular

I - células isoladas

S - sólido

M - misto

SEXO: M - masculino

F - feminino

TROFISMO :

hipotrofia da mucosa

E - mucosa eutrófica

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

INFLAMAÇÃO:

0 - ausente

D - discreta

M - moderada

A - acentuada

G - granulócitos

P - plasmócitos

FOL. LIN.

foliculos linfóides

0 - ausentes

D - discretos

M - moderados

A - acentuados

MET. INT.

Metaplasia intestinal

0 - ausente

C - completa

I - incompleta

H - hiperplasia

D - displasia

H. pylori: *Helicobacter**pylori*

A N E X O I I

EXPRESSÕES UTILIZADAS NO TRATAMENTO ESTATÍSTICO

Expressões utilizadas no Tratamento Estatístico.

1. Coefficiente de correlação ordinal (ou de postos) de Spearman (SIEGEL, 1977)

Sejam os dados quantitativos, para dois tipos de ocorrência, em determinado grupo de estudo.

Tem-se, genericamente, com emparelhamento:

<u>X</u>	<u>Y</u>
X ₁	Y ₁
X ₂	Y ₂
⋮	⋮
⋮	⋮
X _n	Y _n

Ordenando-se os valores de X e de Y, obtêm-se os valores ("ranks"):

<u>R(X)</u>	<u>R(Y)</u>	<u>D²</u>
R ₁	R' ₁	(R ₁ - R' ₁) ²
R ₂	R' ₂	(R ₂ - R' ₂) ²
⋮	⋮	⋮
⋮	⋮	⋮
R _n	R' _n	(R _n - R' _n) ²

O coeficiente será dado por:

$$r_s = 1 - \frac{6 \sum D^2}{n^3 - n}, \text{ onde } \underline{n} \text{ é o número de casos no grupo; aqui, } n=50.$$

$$-1 \leq r_s \leq +1$$

2. Significância de r_s – O valor crítico para um teste bicaudal, se $p=0,05$ e $n=50$, é $|r_s| = 0,279$, segundo tabela apresentada no livro de ZAR (1994), indicado nas referências bibliográficas.
3. Coefficiente de correlação nominal de Ives e Gibbons (r_n) (SACHS, 1978)

Sejam os dados não quantitativos, dicotomizados simplesmente segundo as categorias: Presente (P) ou Ausente (A). Para cada grupo estudado, com relação a um par de eventos, cabe a tabela genérica de dados pareados:

<u>Lesão X</u>	<u>Lesão Y</u>		<u>Totais</u>
	<u>P</u>	<u>A</u>	
P	a	b	N ₁
A	c	d	N ₂
<u>Totais</u>	n ₁	n ₂	n

$$\therefore r_n = \frac{(a+d) - (b+c)}{(a+d) + (b+c)}, \quad -1 \leq r_n \leq +1$$

É fácil verificar que essa estatística mede a diferença entre a concordância dos eventos (a+d) e a sua discordância (b+c), isso como fração do total dos casos.

4. Significância de r_b – Não pode ser dada pelo X^2 clássico de Pearson, pois os dados são emparelhados. Aplica-se o teste de Mc Nemar, com estatística de prova: $X^2_{MN} = \frac{(b-c)^2}{b+c+1}$, com 1 grau de liberdade e, para $p=0,05$, valor crítico de 3,84.

5. Teste de Kruskal-Wallis (1952) – Procedimento não paramétrico utilizado para comparação entre várias amostras independentes, ou seja, como no caso em que se comparam medidas de espessura da mucosa gástrica nos quatro grupos estudados.

Genericamente, já considerando os postos para todo o conjunto de dados amostrais.	<u>GRUPO₁</u>	<u>GRUPO₂</u>	<u>GRUPO₃</u>	<u>GRUPO₄</u>
	R ₁₁	R ₂₁	R ₃₁	R ₄₁
	R ₁₂	R ₂₂	R ₃₂	R ₄₂
	⋮	⋮	⋮	⋮
	R _{1n}	R _{2n}	R _{3n}	R _{4n}

A estatística de prova é:

$$H = \frac{12}{N(N+1)} \sum \frac{R_i^2}{n_i} - 3(N+1)$$
, onde N é o total de elementos de todas as amostras, no nosso caso, $N = 4 \times 50 = 200$; n_i é o número de observações em cada grupo, aqui $n_i = 50$; R_i^2 é o quadrado das somas dos postos para cada amostra. Como estamos trabalhando com grandes amostras e com número maior que 3, vale a aproximação, para o valor crítico de H, sob hipótese bicaudal e $p=0,05$ o valor do Qui-quadrado com $4-1=3$ graus de liberdade – No nosso estudo: $H^* = 7,815$.

6. Teste de Student – Neuman – Keuls (SNK) para postos (SACHS, 1978) – Utilizado quando o Kruskal-Wallis dá resultado significativo, servindo, no nosso estudo, para comparar amostras aos pares. Os grupos, inicialmente, são dispostos na ordem crescente da soma dos postos. A estatística de prova é dada por:

$$q = \frac{|R_A - R_B|}{S_E}, \text{ onde:}$$

R_A : soma dos postos do grupo A

R_B : soma dos postos do grupo B

S_E : erro padrão da diferença de postos, dado por:

$$SE = \sqrt{\frac{n(np)(np+1)}{12}}, \text{ em que, no estudo considerado, } n = 50 \text{ e } p = 2, \text{ ou}$$

3, ou 4, dependendo do número de somas de postos entre os limites de comparação. O valor crítico encontra-se na tabela D_{12} , com infinitos graus de liberdade, apresentado por ZAR (1974).

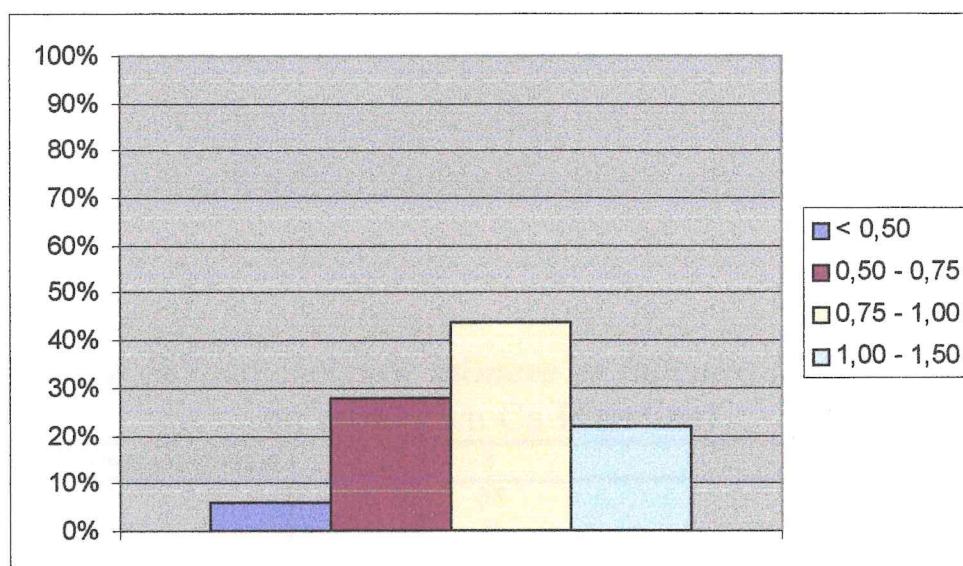
A N E X O I I I

DEMONSTRATIVOS DO TRATAMENTO ESTATÍSTICO

*Distribuição de freqüências da espessura da mucosa gástrica
no grupo com Ca Intestinal*

Espessura (mm)	f	%
< 0,50	3	6%
0,50 - 0,75	14	28%
0,75 - 1,00	22	44%
1,00 - 1,50	11	22%
TOTAL	50	100%

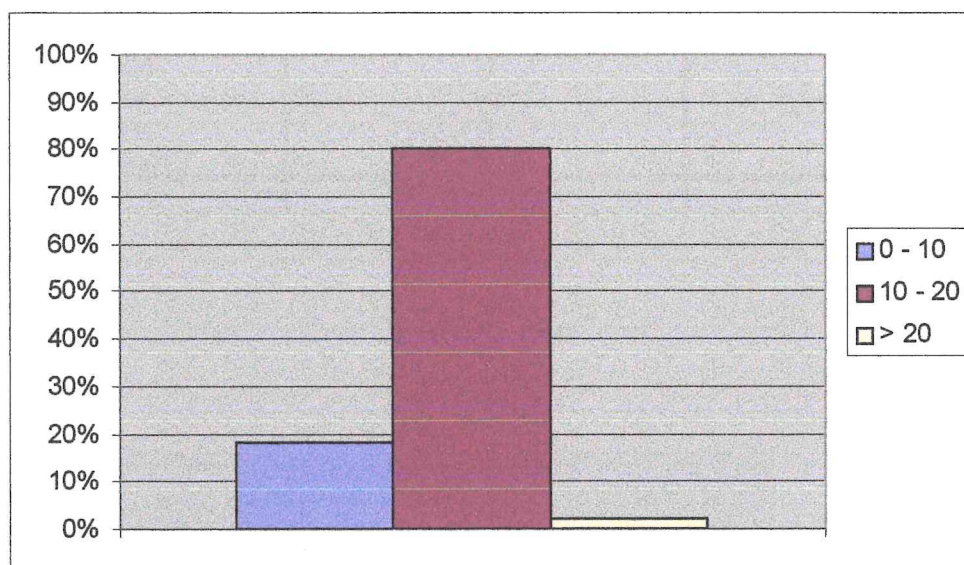
Histograma



*Distribuição de freqüências de número de leucócitos (leucometria) em
processo inflamatório no grupo com Ca Intestinal*

N.º de leucócitos	f	%
0 - 10	9	18%
10 - 20	40	80%
> 20	1	2%
TOTAL	50	100%

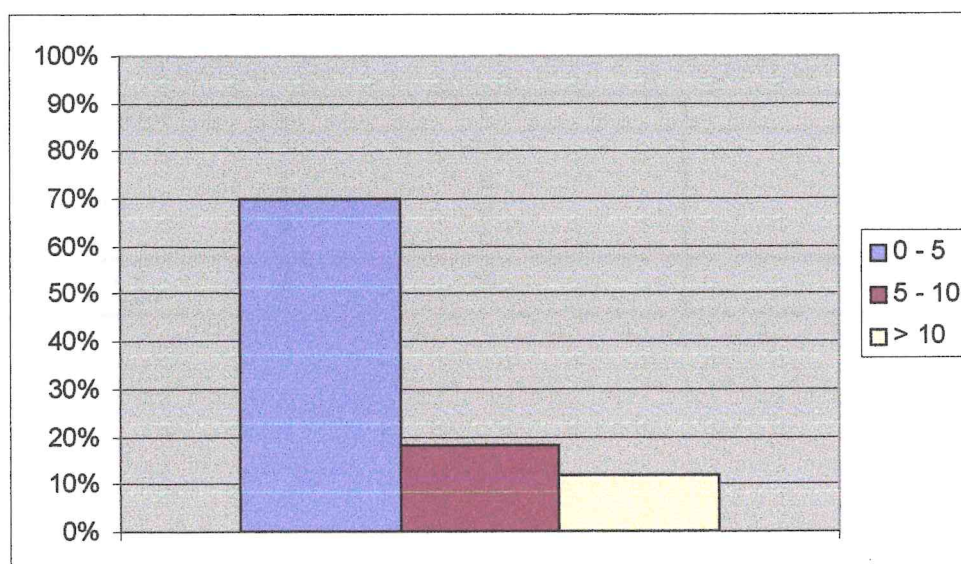
Histograma



Distribuição de frequências de *número de folículos linfóides reativos* no grupo com Ca Intestinal

N.º de fol. linfóides reacionais	f	%
0 - 5	35	70%
5 - 10	9	18%
> 10	6	12%
TOTAL	50	100%

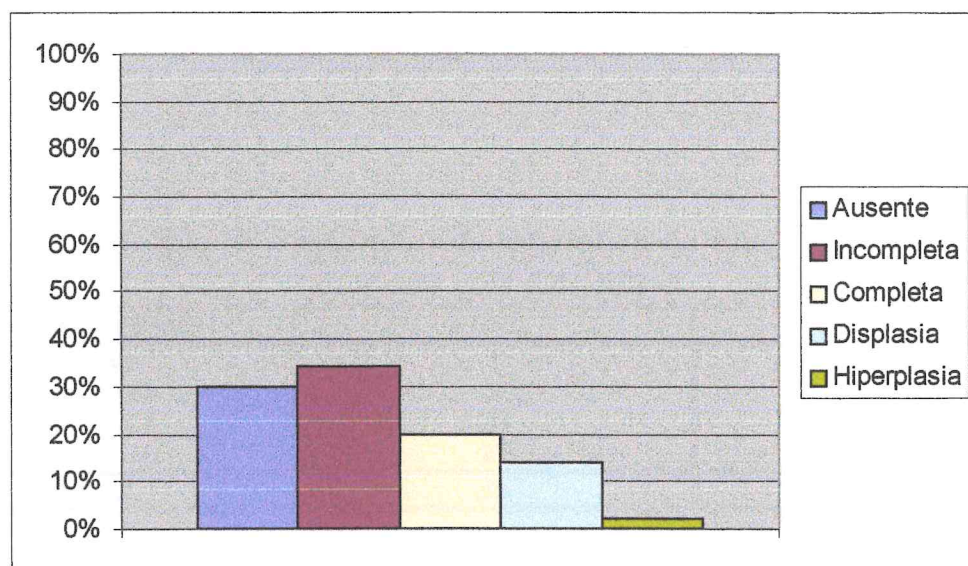
Histograma



Distribuição de frequências dos *aspectos de metaplasia intestinal encontrada* no grupo com Ca Intestinal

Aspectos da metaplasia	f	%
Ausente	15	30%
Incompleta	17	34%
Completa	10	20%
Displasia	7	14%
Hiperplasia	1	2%
TOTAL	50	100%

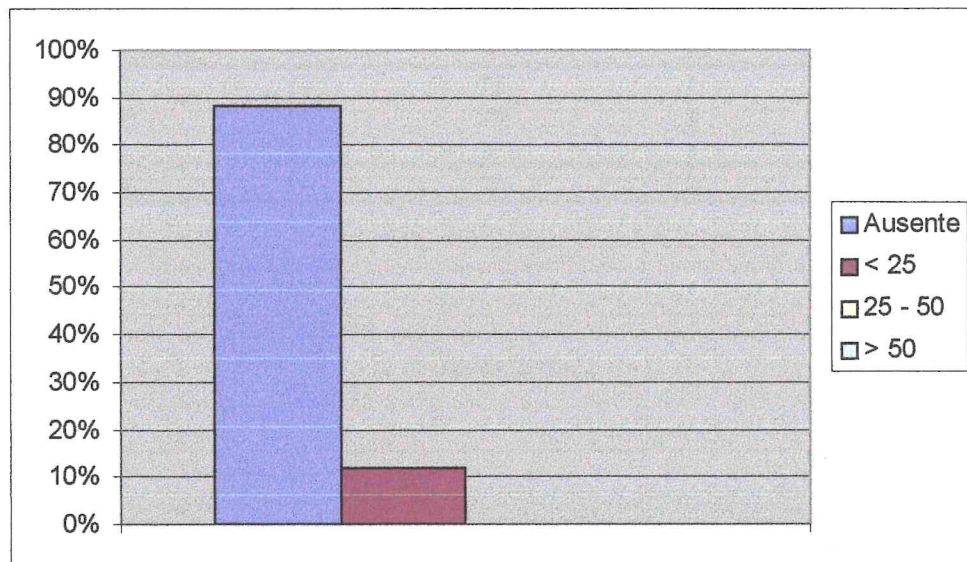
Histograma



Distribuição de frequências da *presença de Helicobacter pylori (bacilometria)* no grupo com Ca Intestinal

Nº de bacilos	f	%
Ausente	44	88%
< 25	6	12%
25 - 50	0	0%
> 50	0	0%
TOTAL	50	100%

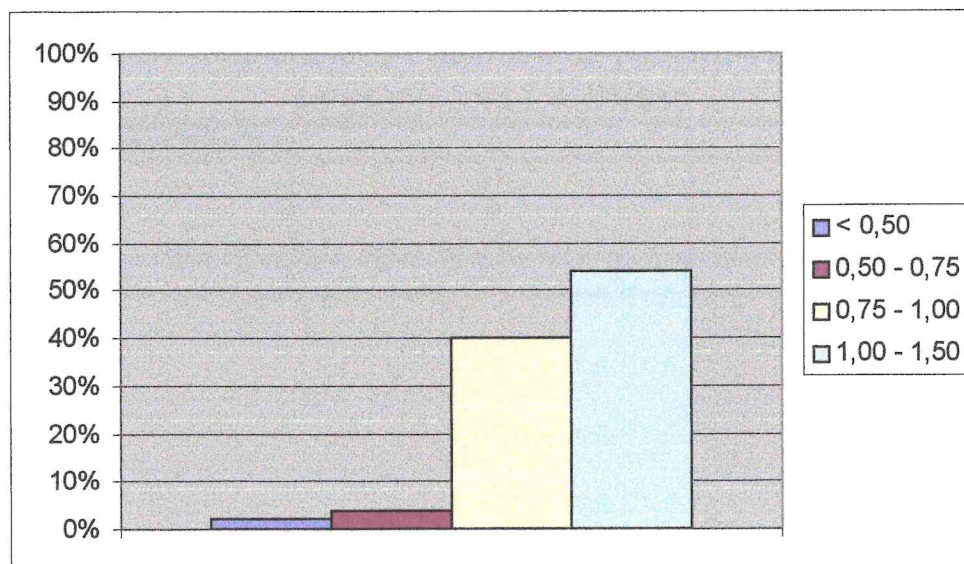
Histograma



Distribuição de freqüências da espessura da mucosa gástrica no grupo com Ca Difuso

Espessura (mm)	f	%
< 0,50	1	2%
0,50 - 0,75	2	4%
0,75 - 1,00	20	40%
1,00 - 1,50	27	54%
TOTAL	50	100%

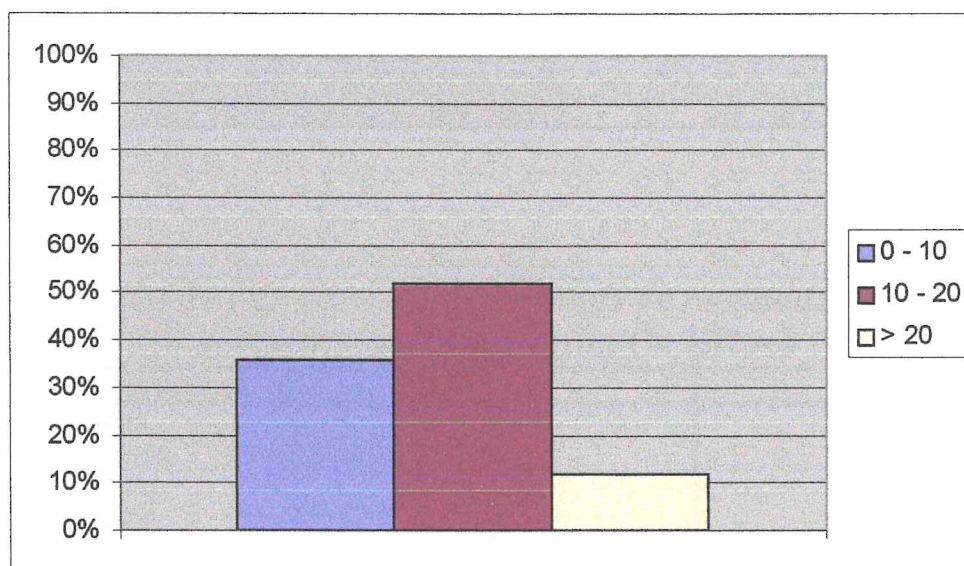
Histograma



Distribuição de freqüências de número de leucócitos (leucometria) em processo inflamatório no grupo com Ca Difuso

N.º de leucócitos	f	%
0 - 10	18	36%
10 - 20	26	52%
> 20	6	12%
TOTAL	50	100%

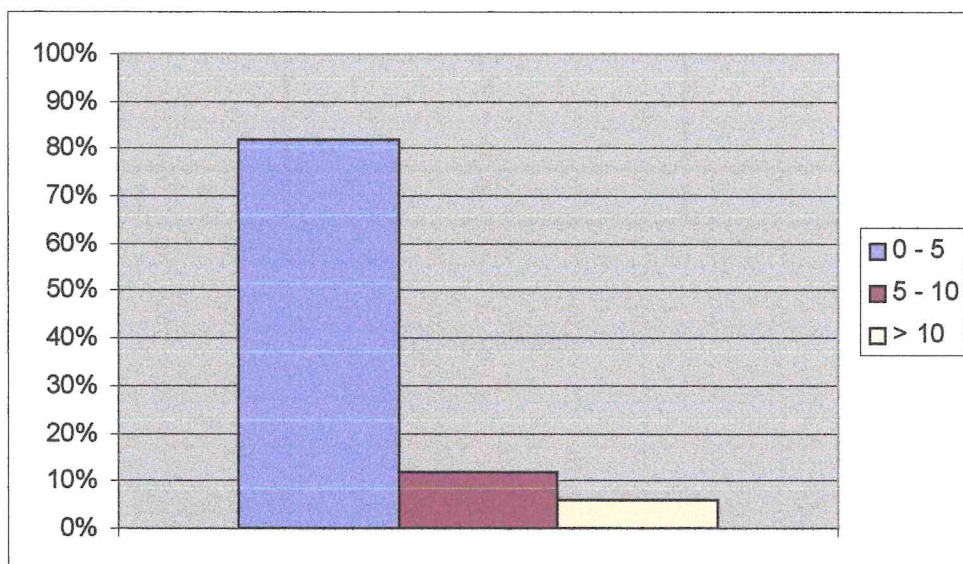
Histograma



Distribuição de freqüências de número de folículos linfóides reativos no grupo com Ca Difuso

N.º de fol. linfóides reacionais	f	%
0 - 5	41	82%
5 - 10	6	12%
> 10	3	6%
TOTAL	50	100%

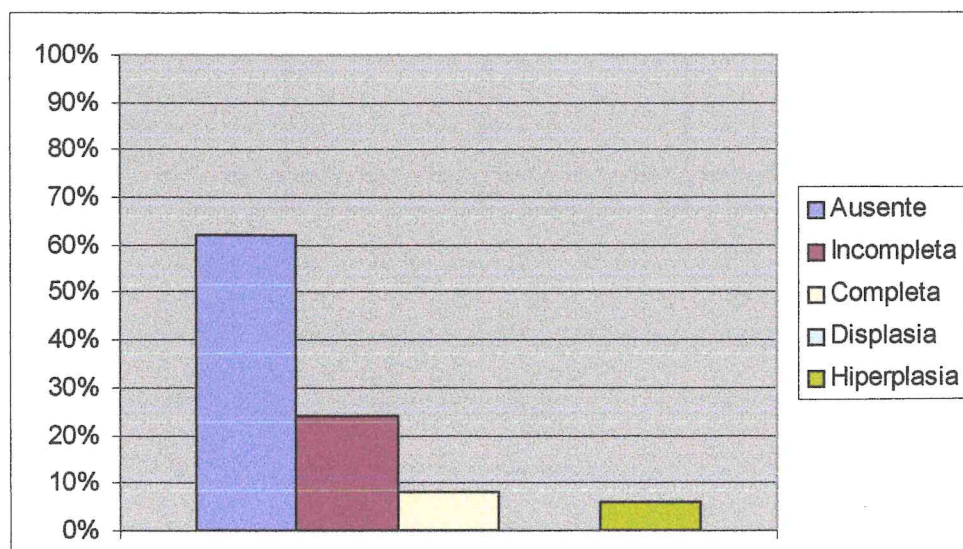
Histograma



Distribuição de frequências dos *aspectos de metaplasia intestinal encontrada* no grupo com *Ca Difuso*

Aspectos da metaplasia	f	%
Ausente	31	62%
Incompleta	12	24%
Completa	4	8%
Displasia	0	0%
Hiperplasia	3	6%
TOTAL	50	100%

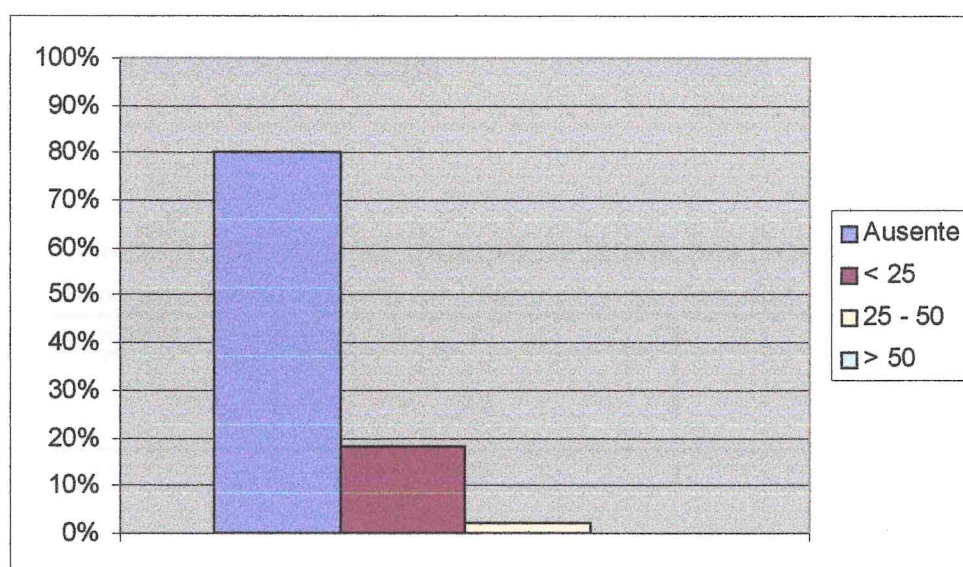
Histograma



Distribuição de freqüências da *presença de Helicobacter pylori*
(*bacilometria*) no grupo com Ca Difuso

Nº de bacilos	f	%
Ausente	40	80%
< 25	9	18%
25 - 50	1	2%
> 50	0	0%
TOTAL	50	100%

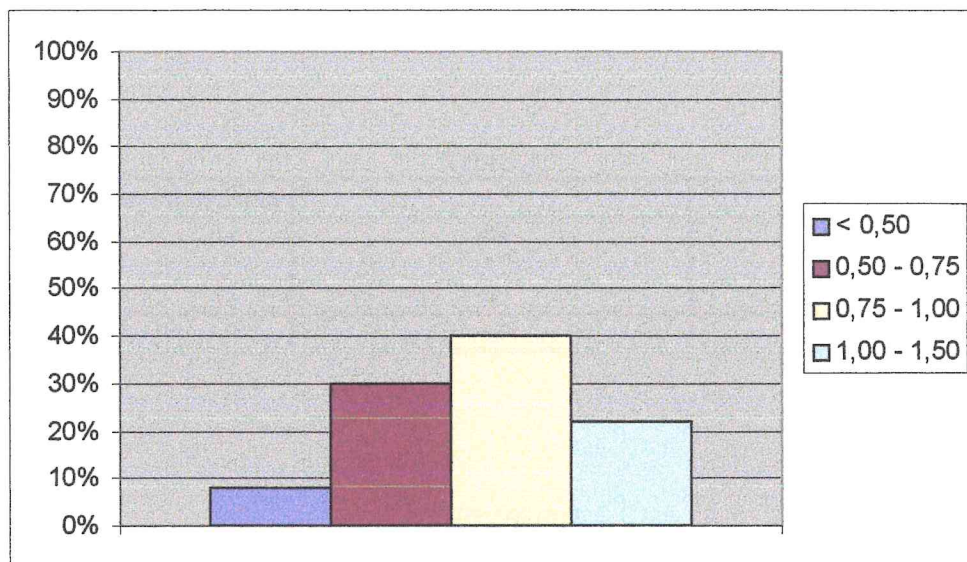
Histograma



Distribuição de freqüências da espessura da mucosa gástrica
no grupo com *queixa dispéptica*

Espessura (mm)	f	%
< 0,50	4	8%
0,50 - 0,75	15	30%
0,75 - 1,00	20	40%
1,00 - 1,50	11	22%
TOTAL	50	100%

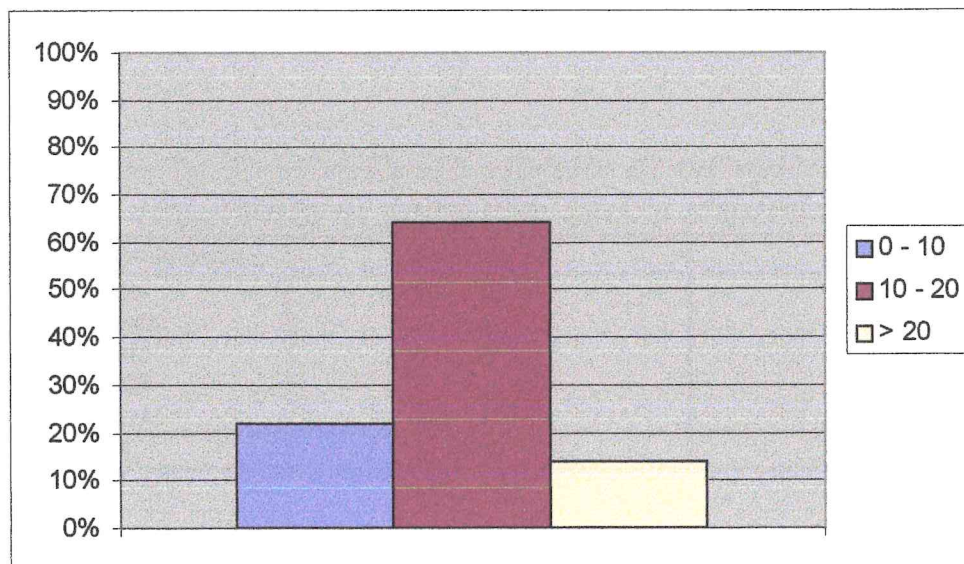
Histograma



Distribuição de freqüências de número de leucócitos (leucometria) em processo inflamatório no grupo com queixa dispéptica

N.º de leucócitos	f	%
0 - 10	11	22%
10 - 20	32	64%
> 20	7	14%
TOTAL	50	100%

Histograma

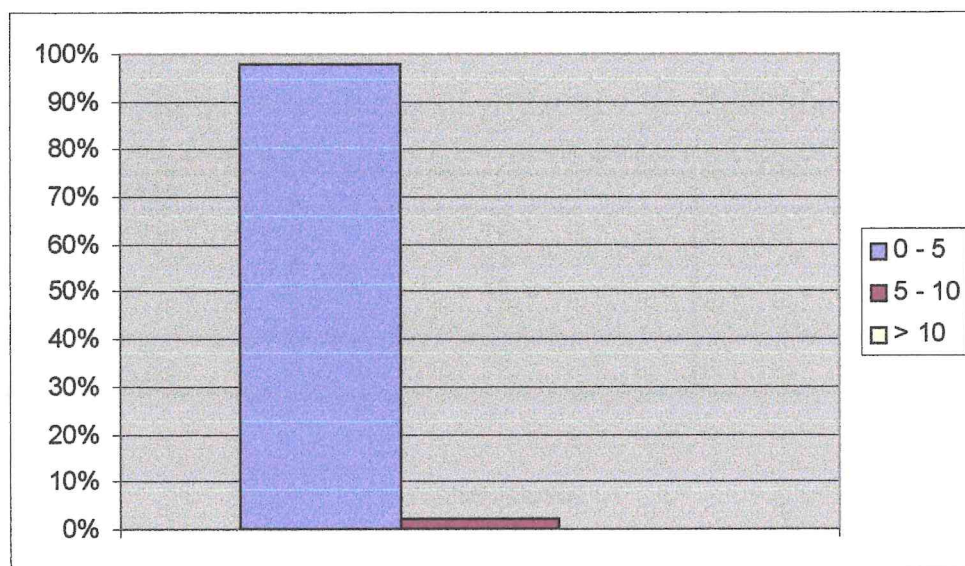


Distribuição de frequências de *número de folículos linfóides reativos* no grupo com *queixa dispéptica*.

Tabela 3

N.º de fol. linfóides reacionais	f	%
0 - 5	49	98%
5 - 10	1	2%
> 10	0	0%
TOTAL	50	100%

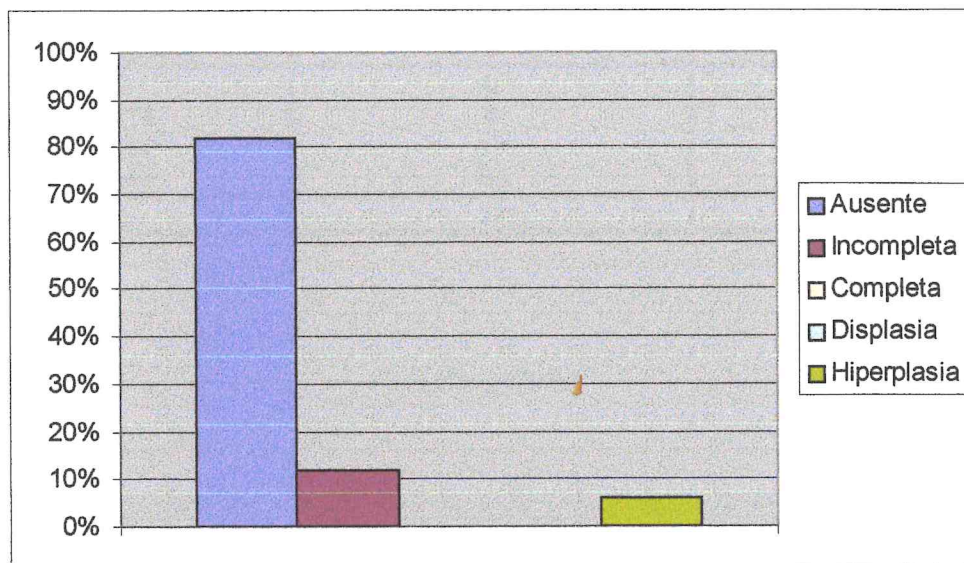
Histograma



Distribuição de frequências dos *aspectos de metaplasia intestinal encontrada* no grupo com *queixa dispéptica*

Aspectos da metaplasia	f	%
Ausente	41	82%
Incompleta	6	12%
Completa	0	0%
Displasia	0	0%
Hiperplasia	3	6%
TOTAL	50	100%

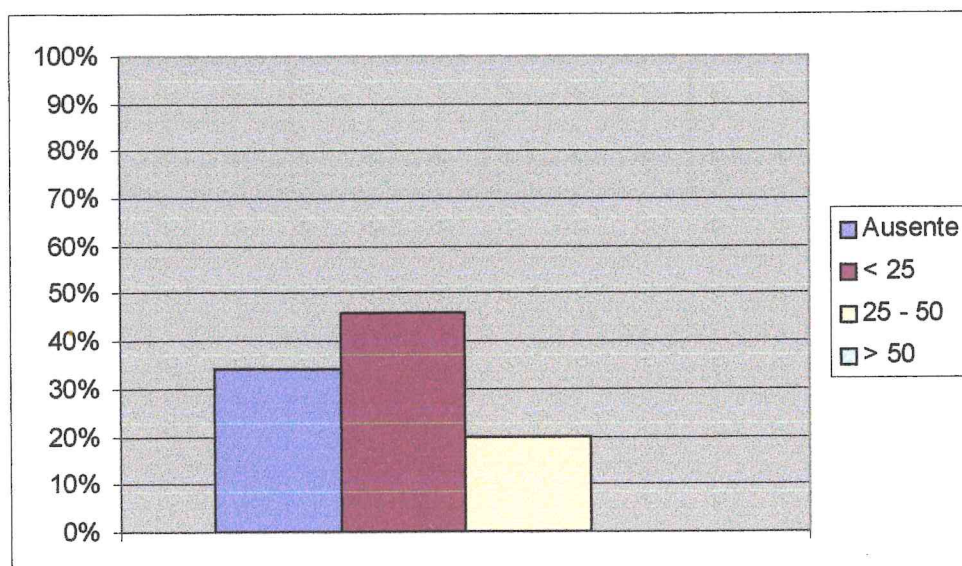
Histograma



Distribuição de frequências da *presença de Helicobacter pylori* (bacilometria) no grupo com *queixa dispéptica*

Nº de bacilos	f	%
Ausente	17	34%
< 25	23	46%
25 - 50	10	20%
> 50	0	0%
TOTAL	50	100%

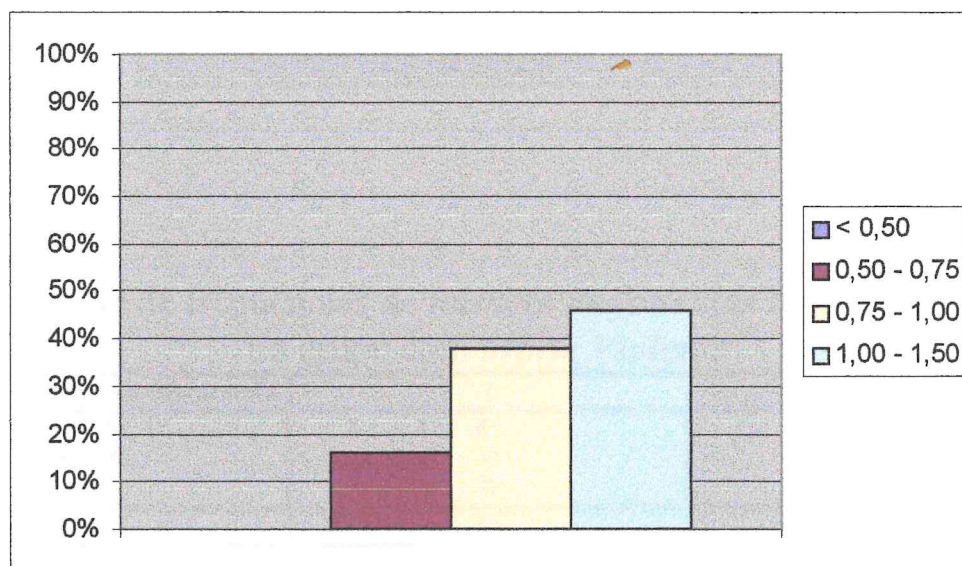
Histograma



*Distribuição de freqüências da espessura da mucosa gástrica
no grupo com Morte Violenta*

Espessura (mm)	f	%
< 0,50	0	0%
0,50 - 0,75	8	16%
0,75 - 1,00	19	38%
1,00 - 1,50	23	46%
TOTAL	50	100%

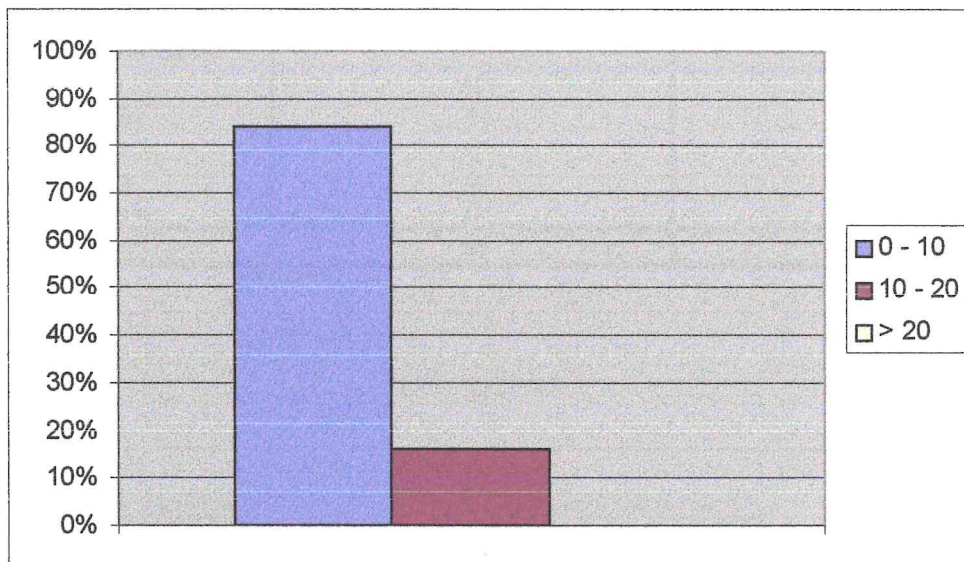
Histograma



*Distribuição de freqüências de número de leucócitos (leucometria) em
processo inflamatório no grupo com Morte Violenta*

N.º de leucócitos	f	%
0 - 10	42	84%
10 - 20	8	16%
> 20	0	0%
TOTAL	50	100%

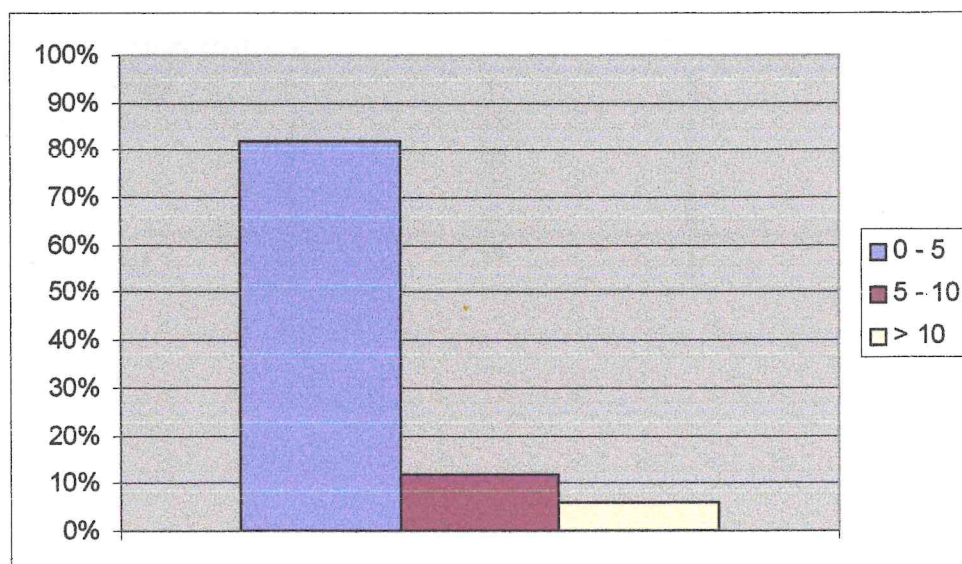
Histograma



Distribuição de freqüências de *número de folículos linfóides reativos* no grupo com *Morte Violenta*

N.º de fol. linfóides reacionais	f	%
0 - 5	41	82%
5 - 10	6	12%
> 10	3	6%
TOTAL	50	100%

Histograma



Distribuição de freqüências dos *aspectos de metaplasia intestinal encontrada* no grupo com *Morte Violenta*

Aspectos da metaplasia	f	%
Ausente	47	94%
Incompleta	0	0%
Completa	3	6%
Displasia	0	0%
Hiperplasia	0	0%
TOTAL	50	100%

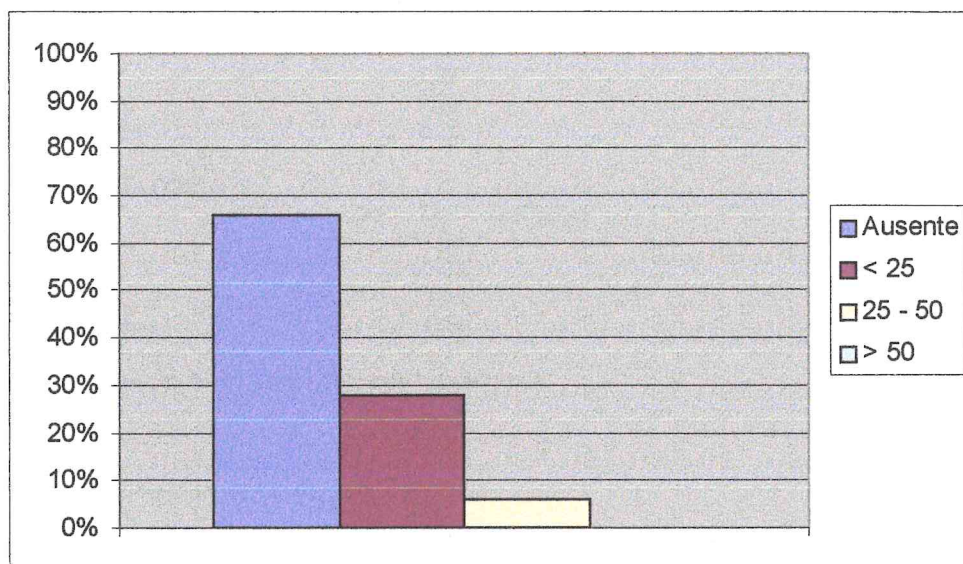
Histograma



Distribuição de freqüências da *presença de Helicobacter pylori (bacilometria)* no grupo com *Morte Violenta*

Nº de bacilos	f	%
Ausente	33	66%
< 25	14	28%
25 - 50	3	6%
> 50	0	0%
TOTAL	50	100%

Histograma



GRUPO 1 – CA Intestinal

TROFISMO

Amplitude:	0,40 – 1,35 mm
Média:	0,87
Mediana:	0,85
Desvio Padrão	0,26
Coefficiente de Variação	0,30

PROCESSO INFLAMATÓRIO

Amplitude:	04 – 25	leucócitos
Média:	14,42	
Mediana:	16,00	
Desvio Padrão	4,52	
Coefficiente de Variação	0,31	

Correlação entre Espessura da mucosa e Processo inflamatório

Pearson:	0,14
T0 (Significância)	1,00

Para alfa=5% e hipótese bicaudal, $t_c = 2,012$

Como $t_0 < t_c$ com 48 glib:

95% de certeza que NÃO EXISTE Correlação linear na População (espessura/inflamação)

Sexo	%	
Masculino	45	90%
Feminino	5	10%
Idade - Amplitude	35 - 79	

GRUPO 2 – CA Difuso

TROFISMO

Amplitude:	0,40 – 1,45 mm
Média:	1,10
Mediana:	1,25
Desvio Padrão	0,28
Coefficiente de Variação	0,26

PROCESSO INFLAMATÓRIO

Amplitude:	00 – 28	leucócitos
Média:	13,92	
Mediana:	17,00	
Desvio Padrão	7,56	
Coefficiente de Variação	0,54	

Correlação entre Espessura da mucosa e Processo inflamatório

Pearson:	- 0,31
T0 (Significância)	- 2,23

Para alfa=5% e hipótese bicaudal, tc= 2,012

Como t0 < tc com 48glib:

95% de certeza que NÃO EXISTE Correlação linear na População (Espessura/Inflamação)

Sexo	%	
Masculino	37	74%
Feminino	13	26%
Idade - Amplitude	33 – 82	

GRUPO 3 – Queixa dispéptica

TROFISMO

Amplitude:	0,38 – 1,40 mm
Média:	0,88
Mediana:	0,85
Desvio Padrão	0,28
Coefficiente de Variação	0,32

PROCESSO INFLAMATÓRIO

Amplitude:	06 – 30	leucócitos
Média:	16,54	
Mediana:	18,00	
Desvio Padrão	5,90	
Coefficiente de Variação	0,36	

Correlação entre Espessura da mucosa e Processo inflamatório

Pearson:	0,11
T0 (Significância)	0,76

Para alfa=5% e hipótese bicaudal, tc= 2,012

Como t0 < tc com 48glib:

95% de certeza que NÃO EXISTE Correlação linear na População (Espessura/Inflamação)

Sexo	%	
Masculino	25	50%
Feminino	25	50%
Idade - Amplitude	15 – 96	

Grupo 4 – Morte Violenta

TROFISMO

Amplitude:	0,67 – 1,49 mm
Média:	1,06
Mediana:	0,94
Desvio Padrão	0,27
Coefficiente de Variação	0,25

PROCESSO INFLAMATÓRIO

Amplitude:	00 – 18	leucócitos
Média:	5,84	
Mediana:	6,00	
Desvio Padrão	5,75	
Coefficiente de Variação	0,99	

Correlação entre Espessura da mucosa e Processo inflamatório

Pearson:	- 0,27
T0 (Significância)	- 1,91

Para alfa=5% e hipótese bicaudal, $t_c = 2,012$

Como $t_0 < t_c$ com 48glib:

95% de certeza que NÃO EXISTE Correlação linear na População (Espessura/Inflamação)

Sexo	%	
Masculino	26	52%
Feminino	24	48%
Idade - Amplitude	11 – 85	

Controle do KRUSKAL-WALLIS

	A		B		C
	12,00		9,00		6,00
	11,00		2,00		3,00
	10,00		7,00		4,00
	8,00		5,00		1,00
	41,00		23,00		14,00
$A1 = (12 / N \cdot (N+1))$	0,0769				
$B1 = \text{Quadrado da Soma das Ordens do G1} / n_i$	420,2500				
$B2 = \text{Quadrado da Soma das Ordens do G2} / n_i$	132,2500				
$B3 = \text{Quadrado da Soma das Ordens do G3} / n_i$	49,0000				
$SB = \text{Soma de B1 a B4}$	601,5000				
$C1 = 3 \cdot (N+1)$	39,00				
$H = A1 \cdot (SB) - C1$	7,26923076923				

Medidas Ordenadas

Leucometria > Ca Intestinal	Leucometria > Ca Difuso	Leucometria > Queixa Dispéptica	Leucometria > Morte Violenta
180,00	156,00	156,00	43,50
124,00	124,00	76,50	43,50
103,00	193,00	180,00	63,50
103,00	196,50	180,00	23,50
124,00	156,00	63,50	93,00
81,00	156,00	189,00	29,00
83,00	11,00	156,00	11,00
93,00	180,00	198,50	156,00
156,00	156,00	156,00	124,00
83,00	63,50	124,00	11,00
87,00	193,00	43,50	63,50
193,00	156,00	180,00	43,50
87,00	156,00	193,00	11,00
103,00	124,00	156,00	43,50
156,00	124,00	124,00	11,00
156,00	63,50	189,00	43,50
124,00	63,50	103,00	43,50
180,00	124,00	156,00	63,50
93,00	193,00	180,00	11,00
103,00	156,00	156,00	76,50
103,00	156,00	124,00	63,50
124,00	43,50	180,00	29,00
124,00	43,50	156,00	23,50
180,00	180,00	156,00	11,00
43,50	156,00	187,00	103,00
93,00	63,50	124,00	23,50
103,00	189,00	43,50	43,50
87,00	11,00	156,00	11,00
83,00	43,50	200,00	11,00
76,50	103,00	63,50	43,50
87,00	29,00	103,00	11,00
87,00	29,00	124,00	11,00
63,50	124,00	124,00	11,00
93,00	124,00	156,00	124,00
93,00	103,00	180,00	63,50
124,00	156,00	63,50	76,50
43,50	11,00	156,00	156,00
43,50	103,00	180,00	76,50
29,00	43,50	124,00	156,00
23,50	198,50	43,50	63,50
156,00	43,50	156,00	43,50
156,00	124,00	63,50	43,50
124,00	11,00	63,50	11,00
103,00	63,50	76,50	124,00
29,00	124,00	156,00	11,00
156,00	124,00	196,50	11,00
124,00	43,50	124,00	11,00
156,00	156,00	124,00	11,00
63,50	180,00	156,00	11,00
93,00	29,00	76,50	76,50
5276,50	5553,50	6796,50	2473,50

N = 200

ni = 50

Coeficiente de Kruskal - Wallis

A1 = (12 / N . (N+1))	0,000298507462686567
B1 = Quadrado da Soma das Ordens do G1 / ni	556829,05
B2 = Quadrado da Soma das Ordens do G2 / ni	616827,25
B3 = Quadrado da Soma das Ordens do G3 / ni	923848,25
B4 = Quadrado da Soma das Ordens do G4 / ni	122364,05
SB = Soma de B1 a B4	2219868,58
C1 = 3 . (N+1)	603,00

$$H = A1 . (SB) - C1 \quad \mathbf{59,64733731343}$$

Medidas Ordenadas

Espeçsura da Mucosa > Ca Intestinal	Espeçsura > Ca Difuso	Espeçsura > Queixa Dispéptica	Espeçsura > Morte Violenta
30,0	53,0	194,0	167,5
80,5	158,0	167,5	127,0
42,5	167,5	111,5	120,5
150,0	80,5	80,5	42,5
53,0	194,0	99,0	30,0
130,5	94,0	61,5	111,5
137,0	167,5	3,0	194,0
16,5	99,0	130,5	140,0
167,5	194,0	150,0	61,5
16,5	80,5	167,5	181,0
42,5	80,5	111,5	189,0
150,0	167,5	16,5	120,5
167,5	94,0	111,5	103,0
150,0	130,5	111,5	30,0
137,0	137,0	30,0	185,0
80,5	80,5	167,5	22,0
42,5	150,0	42,5	61,5
150,0	99,0	6,5	67,5
6,5	48,0	30,0	134,0
111,5	137,0	111,5	80,5
30,0	30,0	111,5	42,5
167,5	137,0	99,0	111,5
3,0	142,5	30,0	80,5
111,5	99,0	30,0	167,5
80,5	80,5	16,5	42,5
30,0	53,0	80,5	111,5
53,0	11,0	1,0	30,0
53,0	167,5	80,5	133,0
80,5	185,0	61,5	142,5
61,5	185,0	67,5	80,5
53,0	167,5	194,0	156,5
30,0	185,0	80,5	156,5
111,5	194,0	61,5	150,0
111,5	61,5	53,0	142,5
53,0	99,0	194,0	111,5
30,0	61,5	150,0	142,5
167,5	167,5	130,5	150,0
80,5	178,5	42,5	127,0
80,5	178,5	123,0	185,0
6,5	80,5	16,5	167,5
80,5	3,0	194,0	99,0
80,5	194,0	30,0	94,0
16,5	199,0	123,0	185,0
80,5	111,5	6,5	30,0
61,5	178,5	16,5	167,5
9,5	178,5	16,5	167,5
80,5	80,5	9,5	123,0
111,5	53,0	42,5	185,0
16,5	150,0	127,0	125,0
16,5	150,0	42,5	200,0
3810,50	6174,00	4135,50	5975,50

N = 200

ni = 50

Coeficiente de Kruskal - Wallis

A1= (12 / N . (N+1))	0,000298507462686567
B1 = Quadrado da Soma das Ordens do G1 / ni	290398,21
B1 = Quadrado da Soma das Ordens do G2 / ni	762365,52
B1 = Quadrado da Soma das Ordens do G3 / ni	342047,21
B1 = Quadrado da Soma das Ordens do G4 / ni	714132,01
SB = Soma de B1 a B4	2108942,94
C1 = 3 . (N+1)	603,00

$$H = A1 . (SB) - C1$$

26,54

Ca Intestinal

Medidas Ordinais

Trofismo (Espessura)	Inflamação (Nº de células)	D	D ²
12	48	36	1296
29,5	35,5	6	36
16	28	12	144
44,5	28	16,5	272,25
20	35,5	15,5	240,25
40	10	30	900
41,5	12	29,5	870,25
7	21,5	14,5	210,25
48,5	43	5,5	30,25
7	12	5	25
16	16	0	0
44,5	50	5,5	30,25
48,5	16	32,5	1056,25
44,5	28	16,5	272,25
41,5	43	1,5	2,25
29,5	43	13,5	182,25
16	35,5	19,5	380,25
44,5	48	3,5	12,25
2,5	21,5	19	361
37	28	9	81
12	28	16	256
48,5	35,5	13	169
1	35,5	34,5	1190,25
37	48	11	121
29,5	5	24,5	600,25
12	21,5	9,5	90,25
20	28	8	64
20	16	4	16
29,5	12	17,5	306,25
23,5	9	14,5	210,25
20	16	4	16
12	16	4	16
37	7,5	29,5	870,25
37	21,5	15,5	240,25
20	21,5	1,5	2,25
12	35,5	23,5	552,25
48,5	5	43,5	1892,25
29,5	5	24,5	600,25
29,5	2,5	27	729
2,5	1	1,5	2,25
29,5	43	13,5	182,25
29,5	43	13,5	182,25
7	35,5	28,5	812,25
29,5	28	1,5	2,25
23,5	2,5	21	441
4	43	39	1521
29,5	35,5	6	36
37	43	6	36
7	7,5	0,5	0,25
7	21,5	14,5	210,25
Soma:			17769,5

Coeficiente de Correlação de Spearman

A = 6 . Somat. (D ^2)	106617
B = n ^3 - n	124950
C = A/B	0,853277311
R = 1 - C	0,146722689

Ca Difuso

Medidas Ordinais

Trofismo (Espessura)	Inflamação (Nº de células)	D	D ²
6	36	30	900
32	26	6	36
35,5	47	11,5	132,25
13	49	36	1296
47,5	36	11,5	132,25
17,5	36	18,5	342,25
35,5	2,5	33	1089
20,5	43	22,5	506,25
47,5	36	11,5	132,25
13	16	3	9
13	47	34	1156
35,5	36	0,5	0,25
17,5	36	18,5	342,25
24	26	2	4
26	26	0	0
13	16	3	9
30	16	14	196
20,5	26	5,5	30,25
4	47	43	1849
26	36	10	100
3	36	33	1089
26	10,5	15,5	240,25
28	10,5	17,5	306,25
20,5	43	22,5	506,25
13	36	23	529
6	16	10	100
2	45	43	1849
35,5	2,5	33	1089
44	10,5	33,5	1122,25
44	20	24	576
35,5	6	29,5	870,25
44	6	38	1444
47,5	26	21,5	462,25
8,5	26	17,5	306,25
20,5	20	0,5	0,25
8,5	36	27,5	756,25
35,5	2,5	33	1089
40,5	20	20,5	420,25
40,5	10,5	30	900
13	50	37	1369
1	10,5	9,5	90,25
47,5	26	21,5	462,25
50	2,5	47,5	2256,25
23	16	7	49
40,5	26	14,5	210,25
40,5	26	14,5	210,25
13	10,5	2,5	6,25
6	36	30	900
30	43	13	169
30	6	24	576
	Soma:		28216

Coeficiente de Correlação de Spearman

A = 6 . Somat. (D ^2)	169296
B = n ^3 - n	124950
C = A/B	1,354909964
R = 1 - C	-0,354909964

Dispepsia

Medidas Ordinais

Trofismo (Espessura)	Inflamação (Nº de células)	D	D ²
48,5	29,5	19	361
45	10	35	1225
33,5	40	6,5	42,25
26,5	40	13,5	182,25
29,5	6	23,5	552,25
22	45,5	23,5	552,25
2	29,5	27,5	756,25
40,5	49	8,5	72,25
42,5	29,5	13	169
45	18	27	729
33,5	2	31,5	992,25
8	40	32	1024
33,5	47	13,5	182,25
33,5	29,5	4	16
13	18	5	25
45	45,5	0,5	0,25
17,5	12,5	5	25
3,5	29,5	26	676
13	40	27	729
33,5	29,5	4	16
33,5	18	15,5	240,25
29,5	40	10,5	110,25
13	29,5	16,5	272,25
13	29,5	16,5	272,25
8	44	36	1296
26,5	18	8,5	72,25
1	2	1	1
26,5	29,5	3	9
22	50	28	784
24	6	18	324
48,5	12,5	36	1296
26,5	18	8,5	72,25
22	18	4	16
20	29,5	9,5	90,25
48,5	40	8,5	72,25
42,5	6	36,5	1332,25
40,5	29,5	11	121
17,5	40	22,5	506,25
37,5	18	19,5	380,25
8	2	6	36
48,5	29,5	19	361
13	6	7	49
37,5	6	31,5	992,25
3,5	10	6,5	42,25
8	29,5	21,5	462,25
8	48	40	1600
5	18	13	169
17,5	18	0,5	0,25
39	29,5	9,5	90,25
17,5	10	7,5	56,25
Soma:			19453,5

Coefficiente de Correlação de Spearman

A = $\sum D^2$	116721
B = $n^3 - n$	124950
C = A/B	0,934141657
R = $1 - C$	0,065858343

Morte Violenta

Medidas Ordinais

Trofismo (Espessura)	Inflamação (Nº de células)	D	D ²
40	27,5	12,5	156,25
26,5	27,5	1	1
22,5	35,5	13	169
7	19	12	144
3,5	43	39,5	1560,25
19,5	21,5	2	4
49	9	40	1600
30	49	19	361
9,5	46	36,5	1332,25
43	9	34	1156
48	35,5	12,5	156,25
22,5	27,5	5	25
17	9	8	64
3,5	27,5	24	576
45,5	9	36,5	1332,25
1	27,5	26,5	702,25
9,5	27,5	18	324
11	35,5	24,5	600,25
29	9	20	400
13	40,5	27,5	756,25
7	35,5	28,5	812,25
19,5	21,5	2	4
13	19	6	36
40	9	31	961
7	44	37	1369
19,5	19	0,5	0,25
3,5	27,5	24	576
28	9	19	361
32	9	23	529
13	27,5	14,5	210,25
36,5	9	27,5	756,25
36,5	9	27,5	756,25
34,5	9	25,5	650,25
32	46	14	196
19,5	35,5	16	256
32	40,5	8,5	72,25
34,5	49	14,5	210,25
26,5	40,5	14	196
45,5	49	3,5	12,25
40	35,5	4,5	20,25
16	27,5	11,5	132,25
15	27,5	12,5	156,25
45,5	9	36,5	1332,25
3,5	46	42,5	1806,25
40	9	31	961
40	9	31	961
24	9	15	225
45,5	9	36,5	1332,25
25	9	16	256
50	40,5	9,5	90,25
	Soma:		26657

Coefficiente de Correlação de Spearman

A = 6 . Somat. (D ^2)	159942
B = n ^3 - n	124950
C = A/B	1,280048019
R = 1 - C	-0,280048019

Ca Intestinal

MIA MIP Total			HPA HPP Total			HPA HPP Total					
FLA	11	24	35	FLA	30	5	35	MIA	12	3	15
FLP	4	11	15	FLP	14	1	15	MIP	32	3	35
Total	15	35	Total	44	6	Total	44	6			

Foliculos Linfóides X Metaplasia

Coefficiente de Yule
Q 0,1152

Qui-Quadrado

X2 0,1134

Foliculos Linfóides X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q -0,4000

Qui-Quadrado

X2 0,5772

Metaplasia X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q -0,4545

Qui-Quadrado

X2 1,2987

Ca Difuso

MIA MIP Total			HPA HPP Total			HPA HPP Total					
FLA	26	15	41	FLA	35	6	41	MIA	24	7	31
FLP	5	4	9	FLP	5	4	9	MIP	16	3	19
Total	31	19	Total	40	10	Total	40	10			

Foliculos Linfóides X Metaplasia

Coefficiente de Yule
Q 0,1620

Qui-Quadrado

X2 0,1935

Foliculos Linfóides X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q 0,5471

Qui-Quadrado

X2 4,0989

Metaplasia X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q -0,2174

Qui-Quadrado

X2 0,3396

Dispepsia

MIA MIP Total			HPA HPP Total			HPA HPP Total					
FL A	40	9	49	FL A	17	32	49	MIA	13	28	41
FL P	1	0	1	FL P	0	1	1	MIP	4	5	9
Total	41	9		Total	17	33		Total	17	33	

Foliculos Linfóides X Metaplasia

Coefficiente de Yule
Q -1,0000

Qui-Quadrado

X2 0,2240

Foliculos Linfóides X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q 1,0000

Qui-Quadrado

X2 0,5257

Metaplasia X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q -0,2655

Qui-Quadrado

X2 0,5336

Morte Violenta

MIA MIP Total			HPA HPP Total			HPA HPP Total					
FL A	38	3	41	FL A	27	14	41	MIA	30	17	47
FL P	9	0	9	FL P	6	3	9	MIP	3	0	3
Total	47	3		Total	33	17		Total	33	17	

Foliculos Linfóides X Metaplasia

Coefficiente de Yule
Q -1,0000

Qui-Quadrado

X2 0,7006

Foliculos Linfóides X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q -0,0182

Qui-Quadrado

X2 0,0022

Metaplasia X H. pylori

Coefficiente de Yule
Q -1,0000

Qui-Quadrado

X2 1,5441

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACKERMAN, L.V. & del REGATO, J.A. - Cancer, diagnosis, treatment and prognosis. Saint Louis, *The C.V. Mosby*, 1962.

AZEVEDO, J.R.S.- Fatores de Prognóstico do Câncer Gástrico, Tese do Curso de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração Cirurgia Geral - Setor Abdominal, nível de Doutorado. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina. 1979, 3p.

BARKER, D.J.; GOFFON, D.; OSMOND, C. & WICKHAM, C.- Poor housing in childhood and high rates of stomach cancer in England and Wales. *Br. J. Cancer*, 1990; 61:575-8.

BLACKBURN, E.; CALLENDER, S. & DACIE, J. - Possible association between pernicious anaemia and leukaemia: a prospective study of 1.625 patients with a note of the very high incidence of stomach cancer. *Int. J. Cancer*, 1968; 3: 163- 70.

BONN, E. L.; HARTZ, P. H. & CLERKS, J. V. - Morphology of the stomach and gastric secretion in Malays and Chinese and the different incidence of gastric ulcer and gastric cancer in those races. *Am. J. Cancer* 1938; 3: 265-279.

BORING, C.C. - Cancer statistics, 1993. *Cancer J. Clin.* 43:7, 1993.

BRAGA, L.L.; MARSHALL, B.J.; MORENO, H.; LIMA, A.A.M.; MENEZES, D.; ZU, S.X.; ROCHE, J.K. & GUERRANT, R. L. - *Helicobacter pylori* : Gastritis, Peptic Ulcer and Gastric Cancer in Developing Countries. At the Edge of Development: Health Crises in a Transitional Society. 127-146. 1996.

BUCHHOLTZ, T. W.; WELCH, C.E. & MALT, R.A. Clinical correlates of resectability and survival in gastric carcinoma. *Ann. Surg.*, 188: 711-5, Dec., 1978.

BUKIN, Y. U., BRAUDIN-KRYLENKO, V.A. & ORLOV, E. N. - Effect of prolonged β -carotene or DL α -tocopherol acetate supplementative on ornithine decarboxylase activity in human atrophic mucosa. *Cancer Epid. Biomarker*. Feb, 1995; 4: 865-70.

BUTIATTI, E.; PALLI, D. & DECARLI, A. - A case-control study of gastric cancer and diet in Italy. I. Association with nutrients. *Int. J. Cancer* 1990;45:896-901.

CADY, B.; RAMSDEN, D. A. & DAI SUN CHOE - Treatment of gastric cancer. *Surg. Clin. North Am.*, 56:599-605, Jun., 1976.

CARNEIRO, F.; AMADO, M.; DAVID, L.; CLAUSEN, H. & SOBRINHO-SIMÕES, M. - Glycosylation features of gastric carcinoma initiation and progression. A review with emphasis on simple mucin-type carbohydrates and histo-blood group antigens of the Lewis system. *European Journal of Cancer Prevention*, 1994,3 (Supplement 2), 39-46.

CARNEIRO, F.; SEIXAS, M. & SOBRINHO- SIMÕES, M.. New elements for an updated classification of the carcinoma of the stomach. *Path. Res. Pract.* 191, 571 – 584 (1995).

CHEN, H.; YANG, Z. & LI, Y. – Carcinomas of the esophagus and cardia in young patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 512-516, 1994.

COGGON, D.; BARKER, D. J.; COLE, R. B. & MENSON, M. - Stomach cancer and food storage. *J. Natl. Cancer Inst.* 1989;81:1178-82.

COOK, A.O.; LEVINE, B.A.; SIRINEK, K.R. & GASKILL, H. V. III - Evaluation of gastric adenocarcinoma: abdominal computed tomography does not replace celiotomy. *Arch Surg.* 1986;121:603-6.

COGLIATTI, S.B.; SCHMID, U. & SCHUMACHER, U.: Primary B-cell gastric lymphoma: A clinicopathologic study of 145 patients. *Gastroenterology* 101: 1159-1170, 1991.

CORREA, P.; HAENSZEL, W.; CUELLO, C.; TANNENBAUM, S.; ARCHER, M. - A model for gastric cancer epidemiology. *The Lancet*, 12:58-59, 1975.

CORREA, P. & TANNENBAUM, S.R. – The microecology of gastric cancer. In: Nitroso compounds. Am. Chem. Soc. Symposium # 174. ACS Washington, 1981: 319-329.

CORREA, P. - Diet and gastric cancer: Nutrition survey in a high risk area. *J. Natl. Cancer Inst.* 70:673, 1983.

CORREA, P. -Clinical implications of recent developments in gastric cancer pathology and epidemiology. *Semin. Oncol.* 1985;12:2-10.

CORREA, P.. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83: 504-9.

CORREA, P.; HAENSZEL, W.; CUELLO, C. et al - Gastric precancerous process in a high risk population: cross sectional studies. *Cancer Re.* 1990;50:4731-6.

CORREA, P. - Human gastric carcinogenesis: multistep and multifocal process first American Cancer Society Award Lecture on Cancer. *Epidemiology and Prevention. Cancer Res.* 1992;52:6735-40.

CORREA, P. & MILLER, M.J.S. – Carcinogenesis apoptosis and cell proliferation. *British medical Bulletin*, 1998; 54: 151-162.

CRAANEN, M. E., et al - Prevalence of subtypes of intestinal metaplasia in gastric antral mucosa. *Dig. Dis. Sci.* 36:1529, 1991.

DIXON, M.F.; MARTIN,I.G.; SUE-LING, H.M.; WYATT,J.I.; QUIRKE, P. & JOHNSTON, D. - Goseki grading in gastric cancer: comparison with existing systems of grading and its reproducibility. *Histopathology* 25: 309-316, 1994.

EVERETT, S.M. & AXON, A.T.P.: Early gastric cancer: disease or pseudo-disease? *Lancet* 351 : 1350 – 52, 1998.

FELIPE, M.I. & JASS, J.R. - Gastric carcinoma. Churchill Livingstone, Edinburgh: 123-143, 1986.

FONTHAM, E.; ZAVALA, D. & CORREA, P. - Diet and cronic atrophic gastritis: A case-control study. *JNCI*. 1986; 76: 621-627.

FORMAN, D.; NEWELL, D.G. & FULLERTON, F. -Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*, 1991;302:1302-5.

FUCHS, C. S. & MAYER, R.J. - Gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine*. July, 6, 1995.

GALVÃO, M.C. & AMARAL, M.S. - Planejamento Agrícola Alimentar em Função das Necessidades nutricionais da população do estado do Ceará. In. SIMPÓSIO BRASILEIRO DE ALIMENTAÇÃO E NUCRIÇÃO, FUNAPE/UFPA, 1987. Anais, JoGo Pessoa-Pa, Brasil, 1987. 70P.

GENTA, R.M.; WENTZELL, L.M. & HAMNER, J.: Lymphoid follicles in *Helicobacter pylori*. Infection: Frequency, distribution, and response to triple therapy. *Hum Pathol*. 24:577-583, 1993.

GOLDFARB, M. : The fibroblast growth factor family. *Cell Growth Diff.*, 1 : 439, 1990.

GONZALEZ, C.A.; RIBOLI, E. & BADOSA, J. - Nutritional factors and gastric cancer in Spain. *Am. J. Epidemiol*. 1994;139;466-73.

GONZALEZ, C.A.; SANZ, J.M. & MARCOS,G. - Dietary factors and stomach cancer in Spain: a multi-center case-control study. *Int. J. Cancer* 1991;49:513-9.

GOSEKI, N;TAKIZAWA, T. & KOIKE, M. - Differences in the mode of the extension of gastric cancer classified by histological type: new histological classification of gastric carcinoma. *Gut*, 33: 606-612, 1992.

GRAHAM, S. & MARTINS, P.. Alimentary factors in the epidemiology of gastric cancer. *Cancer* 1972; 30: 927-938.

GRUNDMANN, E. & SCHLAKE, W. - Histological classification of gastric cancer from initial to advanced stages. *Pathol. Res. Pract*. 173:260-274. 1982.

HAENSZEL, W.; KURIHARA, M.; SEGIM, M.; LEE, R.K. - Stomach cancer among Japanese in Hawaii. *J. Natl. Cancer. Inst.* 1972;49:969-88.

HAENSZEL, W.; CORREA, P. & LOPEZ, A. Serum micronutrients in relation to gastric pathology. *Int. J. Cancer.* 1985; 36: 43-48.

HAMPERL, H.- Die Morphologie der Tumoren. In: Buchner:Handbuch der Allgemeinen Pathologie. Berlin - Göttingen Heidelberg. Springer, 1956.

HERMANEK, P. & WITTEKIND, C. - Histological typing and grading of gastric carcinomas. In: Nishi, M.; Ichikawa, H.; Maruyama, K. & Tahara, E. (Eds). *Gastric Cancer*, pp 40-52. Springer-Verlag, Tokyo. 1994.

HIRAYAMA, T. - The epidemiology of cancer of the stomach in Japan with special reference to the role of diet. *Unio. Intern. Contre Cancrum Monograph Ser.*, 10: 37-48, 1967.

HOGBEN, A. M. C.; KENT, T. H.; WOODWARD, R. A. & STILL, A. J. Quantitative histology of the gastric mucosa, man, dog, cat, guinea pig and frog. *Gastroenterology*, 1974; 67; 1143 – 1454.

HOLE, D.J.; QUIGLEY, E.M.; GILLIS, C.R. & WATKINSO, G. -Peptic ulcer and cancer: an examination of the relationship between chronic peptic ulcer and gastric carcinoma. *Scand. J. Gastroenterol.* 1987;22:17-23.

HOWSON, C.P.; HIYAMA, T. & WYNDER, E.L. - The decline in gastric cancer: epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiol. Rev.* 1986;8:1-27.

HSING, A.W. & HANSSON, L.E. - Pernicious anemia and subsequent cancer: a population-based cohort study. *Cancer*, 1993;71:745-50.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*: Infection with *Helicobacter pylori*. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol 61. Lyon, France, International Agency for Research on Cancer, 1994, pp 177-240.

ISAACSON, P. & WRIGHT, D. H. - Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 52:1410-1416, 1983.

JASS, J.R. - Role of intestinal metaplasia in the histogenesis of gastric carcinoma. *Journal of Clinical Pathology* 33, 801-10; 1980.

JUAÇABA, H.G.; ANDRADE, A.C.F.; MACEDO, J.E.; TEIXEIRA, C.E.C. & MUNIZ, E.L.. Câncer Gástrico - Estudo de 177 casos. *Rev. Med. Univ. Fed. Ceara* 17:11-4, 1977.

JUAÇABA, H.G.; FROTA, G.M.S.; LIMA, J.M.; SILVA, I.C. & SAMPAIO, J.B.S. -

Gastric Cancer in Fortaleza, Brazil. A study of 242 cases. *Rev. Med. Univ.Fed. Ceará*, Fortaleza, 24 (1): 3-9, 1984.

KLINKENBERG-KNOL, E. C.; FESTEN, H.P. & JANSSEN, J.B. . Long-term treatment with omeprazole for refractory reflux esophagitis: efficacy and safety. *Ann Intern Med* 1994; 121:161-7.

KNELLER, R.; YOU, W. & CHANG, Y.. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992;84:1261-6.

KODAMA, M.; KODAMA, T. & SUSUKI, H.. Effect of rice diet on the structure of mouse stomach. *Nutr Cancer* 1984; 6: 135-147.

KRUSKAL, W. H.. A nonparametric test for the several sample problem. *Ann. Math. Statist.* 23, 525-540.1952.

KUBO, T. - Histologic appearance of gastric carcinoma in high and low mortality countries: comparison between Kyushu, Japan and Minnesota, USA. *Cancer* 28: 726-734. 1971.

KUIPERS, E. J.; UYTERLINDE, A.M.; PENA, A.S.: Increase of *Helicobacter pylori*-associated corpus gastritis during acid suppressive therapy: Implications for long-term safety. *Am J. Gastroenterol* 90: 1401-1406, 1995.

KURIHARA, M.; SHIRAKABE, H. & YARITA, T. - Diagnosis of small early gastric cancer by x-ray, endoscopy, and biopsy. *Cancer Detect. Prev.* 1981;4:377-83.

KURTZ, R. & SHERLOCK, P. The diagnosis of gastric cancer. *Semin. Oncol.* 1985;12:11-8.

LA VECCHIA, C.; NEGRI, E. FRANCESCHI, S. & GENTILE, A.- Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*, 1992;70:50-5.

LAURÉN, P.- The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 64:31-49, 1965.

LAUREN, P.A. & NEVALAINEN, J.T. - Epidemiology of intestinal and diffuse type of gastric carcinoma: a time-trend study in Finland with comparison between studies from high and low-risk areas. *Cancer* 1993;71:2926-33.

LILIENFELD, D.E.; GARAGLIANO, C.F. & LILIENFELD, A.M. - Model for gastric cancer epidemiology. *The Lancet*, 3:45, 1976.

LYNCH, H.T.; SMYRK, T.C. & WATSON, P. - Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and updated review. *Gastroenterology*, 1993;104:1535-49.

LYONS, A.S. & PETRUCELLI, R.J. - *Medicine An Illustrated History*. Abradale Press, Harry N. Abrams, Inc., Publisher, 504p, 595p. 1987.

MARTIN, I.G.; DIXON, M.F.; SUE-LING, H.; AXON, A.T.R. & JOHNSTON, D. - Goseki histological grading of gastric cancer in na import predictor of autcome. *Gut*, 35:758-763. 1988.

MARUYAMA, K.; OKABAYASHI, K.; & KINOSHITA, T. - Progress in gastric carcinoma II. Na analysis of morphological and prognostic parameters correted to the classification proposed by Acthe. *Path. Microbiol. Scand. Sect. A.*; 85: 528-34, 1977.

MATZNER, M.J.; RAAB, A.P. & SPEAR, P.W. - Benign giant gastric rugae complicated by submucosal gastric carcinoma: report of case. *Gastroenterology*, 1951; 18:296-302.

McNEER, G.; LAWRENCE Jr., W.; ASHLEY, M.P. & PARK, G.T. - End results in the tretment of gastric cancer. *Surgery*, 43:879-96, Jun., 1958.

MÉNÉTRIÉRIER, P. - Des polyadénomas gastriques et de leurs rapports avec le cancer d'estomac. *Arch. Physiol. Norm. Partho.* 1888;1:322-36.

MICHALANY, J. - Técnica Histológica em Anatomia Patológica. Ed. Pedagógica e Universitária Ltda. SP. Pag. 123-160. 1980.

MIRVISH, S.S. - The etiology of gastric cancer: intragastric nitrosamide formation and other theories. *J. Natl. Cancer Inst.* 1983;71:629-47.

MOLLER, H.; NISSEN, A. & MOSBECH, J. - Use of cimetidine and other peptic ulcer drugs in Denmark 1977-1990 with analysis of the risk of gastric cancer among cimetidine users. *Gunt*, 1992;33:1166-9.

MULLIGAN, R.M. - Histogenesis and biological behaviour of gastric carcinoma. *Pathol. Annu.* 7:349-415, 1972.

NAGAYO, T. - Classification of gastric carcinoma. In.: Nishi M.; Ichikawa, H.; Nakajima, T.; Maruyama, K. & Tahara, E. (Eds) *Gastric Cancer*, pp 53-65. Springer-Verlag, Tokyo. 1994.

NAKAMURA, T. & NAKANO, G.E.. Histopathological classification and malignant change in gastric polyp. *Journal of Clinical Pathology* 38, 754-64. 1985.

NANUS, D.M.; KELSEN, D.P.; MENTHE, I.R.; ALTORKI, N. & ALBINO, A.P. - Infrequent point mutationsof ras-oncogenes in gastric cancer. *Gastroenterology*, 1990;98:955-60.

NIGHTINGALE, T. & GRUBER, J. - Helicobacter and human cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 1994;86:1505-9.

NOMURA, A.; GROVE, J.; STEMMERMANN & SEVERSON, R. - A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes, and alcohol consumption. *Cancer Res.* 1990;71: 1731-5.

OLIVEIRA, D. A. & OLIVEIRA, D. N. - Gastric cancer in Ceara, Brazil, 25 year. The Abstract Book published by Blackwell Science in Pathology International, Volume 46, Supplement 1, 1996.

OLIVEIRA, D. A.; OLIVEIRA, D. N. & BRAGA, D.N.M. - Carcinoma Gástrico tipo Difuso em paciente de 16 anos. *J. Bras. Patol.* Vol. 33, n° 3, 133-137, 1997.

PARSONNET, J. - Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 325:1127, 1991.

PAULINO, F. & ROSELLI, A.- Carcinoma of the stomach: with special reference to total gastrectomy. Chicago, Year Book Medical Publishers,; 72p, 1973.

PAULINO, F. & ROSELLI, A. - Classificação do câncer gástrico conforme Lauren. *Rev. Bras. de Cancerol.*, 37 - 41, set./out., 1976.

POWELL, J. & McCONKEY, C.C.- Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastric cardia and adjacent sites. *Br. J. Cancer.* 1990;62:440-3.

RAMON, J.; SERRA, L.; CERDO, C. & OROMI, J. - Dietary factors and gastric cancer risk: a case-control study in Spain. *Cancer*, 1993; 71:1731-5.

SIEGEL, S. - Estatística Não-Paramétrica Para as Ciências do Comportamento, Ed. Mc.Graw-Hill do Brasil Ltda., 1977.

SILVA, M.G. C. - Câncer em Fortaleza: Morbidade e Mortalidade no Período 1978-1980. Dissertação de Mestrado apresentada Faculdade de Saúde Pública da Universidade de SGo Paulo, Departamento de Epidemiologia. Fortaleza, Secretaria de Cultura e Desporto, 1982.

SILVA, P.R. - Nutrição e Desenvolvimento Econômico do Nordeste Brasileiro. BNB/ETENE. 207p, 1982.

SIPPONEN, P.- Atrophic gastritis as a premalignant condition. *Ann. Med.* 21:287, 1989.

STALNIKOWICZ, R. & BENBASSAT, J.- Risk of gastric cancer after gastric surgery for benign disorders. *Arch. Intern. Med.* 1990;150:2022-6.

SOUSA, F.J.P. - A Situação Alimentar e Nutricional no Ceara e Fatores Determinantes. Revista da Economia do Ceará, vol. 6 - n°1/2- JAN/DEZ. FUNDAÇÃO INSTITUTO DE PLANEJAMENTO DO CEARÁ (IPLANCE). 61p, 1988.

SOUSA, F.J.P. - Determinantes Sócio-Econômicos da Desnutrição Infantil no Estado do

Ceará. Dissertação submetida a coordenação do curso de Mestrado em Economia - CAEM para obtenção do grau de mestre. Universidade Federal do Ceará. 71-90p, 1991.

SPECHLER, S. - Barrett's esophagus. *Semin. Oncol.* 1994;21:431-7.

STASZEWSKI, J. - Migrant studies in alimentary tract cancer. recent Results Cancer Res. 1972;39:85-97.

STOUT, A.P. - Tumours of the stomach. In: Atlas of tumor pathology. Washington, D.C. Armed Forces Ins. Path., v.20, 1959.

TERSMETTE, A.C.; OFFERHAUS, G.J. & TERSMETTE, K.W. - Meta-analysis of the risk of gastric stump cancer after remote partial gastrectomy for benign conditions. *Cancer Res.*, 1990;50:6486-9.

TOMÉ, G. S. & OLIVEIRA, D.A. - Aspectos anatomopatológicos e clínicos do câncer gástrico no Ceará. *Rev. de Medicina da Univ. Federal do Ceará.* Vol. XX - n° ½ - pag. 13-19, 1980.

TRICHOPOULOS, D.; OURANOS, G. & DAY, N.E. - Diet cancer of the stomach: a case-control study in greece. *Int. J. Cancer* 1985;36:291-7.

TSUJII, M.; KAWANO, S. & TSUJII, S. - Mechanism of ammonia-induced gastric carcinogenesis in rats. *Carcinogenesis*, 1995; 16: 563 - 6.

USOBIAGA, E. - Historia del cáncer gástrico. *Rev. Esp. Enferm. Apar. Dig.* 30:226-36, 15 jan., 1970.

VANAGUNAS, A. - The link between *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Infect. Med.* 15(9): 644-650, 656, 1998.

VENABLES, C. W. - Carcinoma of the Stomach. *NVRS - Times*, 72: 613-5, 22 Apr., 1976.

VISTE, A.; EIDE, G.E., HALVORSEN, K.; MAARTMANN-MOE, H. & SOREIDE, O.. The prognostic value of Laurén's histopathological classification system and ABO blood groups in patients with stomach carcinoma. *Eur J. Surg. Oncol.* 12:135-141, 1986.

WAYHEN, R.G.A. & INSCHOTEN, H.: Distribution of ABO and rhesus blood groups in patients with gastric carcinoma with reference to its site of origin. *Gastroenterology* 65:877, 1973.

WEISBURGER, J. H.; MARQUARDT, H.; HIROTA, N.; MORI, H. WILLIAMS, S. M.. Induction od cancer of the glandular stomach in rats by na extract of nitrite-treated fish. *JNCI* 1980; 64: 163.

WIGGINS, C.L.; BECKER, T.M.; KEY, C.R. & SAMET, J.M. - Stomach cancer among

New Mexico's American Indians, Hispanic whites, and non-Hispanic whites. *Cancer Res.* 49:1989:1595-9.

WRIGHT, P. & WILLIAMS, G. - Molecular biology and gastric carcinoma. *Gut* 1993;34:145-7.

WOTHERSPOON, A. C.; ORTIZ-HIDALGO, C. FALZON, M.R. et al: *Helicobacter pylori* - associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338: 1175-1176, 1991.

WYATT, J.I. & RATHBONE, B.J.: Immune response of the gastric mucosa to *Campylobacter pylori*. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 142: 44-49, 1988.

YANG, D.; TANNENBAUM, S. R.; BUCHI, G. & LEE, G. - 4-Chloro-6-methoxy-idole is the precursor of a potent mutagen (4-chloro-6-methoxy-2-hydroxy-1-nitroso-indolin-3-one oxime) that forms during nitrosation of the fava bean (*Vicia faba*), *Carcinogenesis* 1984;5: 1219-1224.

ZANGHIERI, G.; DI GREGORIO, C. & SACCHETTI, C. - Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population - based registry. *Cancer*, 1990;66:2047-51. *Cancer*, 1990;66:2047-51.

ZAR, J. H. - Biostatistical Analysis. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, N. J. - USA - 1974.