

PAPEL DA BIÓPSIA DA INCISURA ANGULAR NO ESTADIAMENTO DA GASTRITE E NA AVALIAÇÃO DE RISCO DO CÂNCER GÁSTRICO

FANGIO FERRARI

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente, em Parceria com a Universidade do Vale do Itajaí, para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

São Paulo

2022

FICHA CATALOGRÁFICA
Preparada pelo Ensino Apoio ao aluno da Fundação Antônio Prudente*

Ferrari, Fangio.

Papel da biópsia da incisura angular no estadiamento da gastrite e na avaliação de risco do câncer gástrico. / Fangio Ferrari. São Paulo, 2022.

57f.

Tese de Doutorado - Fundação Antônio Prudente. Curso de Pós-Graduação em Oncologia em parceria com a Universidade do Vale do Itajaí - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Celso Abdon Lopes de Mello.

1. Câncer gástrico, 2. Atrofia gástrica, 3. Metaplasia intestinal, 4. OLGA 5. OLGIM

CDU 616

***Todos os direitos reservados à FAP. A violação dos direitos autorais constitui crime, previsto no art. 184 do Código Penal, sem prejuízo de indenizações cabíveis, nos termos da Lei nº 9.610/08.**

FANGIO FERRARI

Título: "Papel da biópsia da incisura angular no estadiamento da gastrite e na avaliação de risco do câncer gástrico."

Aprovado em: 28/10/2022

Banca Examinadora

Orientador: Dr. Celso Abdon Lopes de Mello

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Diana Noronha Nunes

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dra. Nora Manoukian Forones

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Virgilio Souza e Silva

Instituição: Fundação Antônio Prudente

Membro da banca: Dr. Wilson Luiz da Costa Junior

Instituição: Fundação Antônio Prudente

AGRADECIMENTOS

Ao ex-reitor da UNIVALI Prof. Mario César dos Santos peça fundamental para o início da parceria UNIVALI/A.C.Camargo Cancer Center.

Ao Prof. Alexandre Nova Cruz por estar ao nosso lado nessa trajetória.

Aos amigos de turma por toda ajuda e entusiasmo nessa jornada.

Ao A.C.Camargo Cancer Center e todos professores e funcionários pela disponibilidade e dedicação prestados.

Ao Dr. Celso Abdon Lopes de Mello por toda orientação prestada.

Ao Laboratório Infolaudado, em especial ao Dr. Daniel Cury Ogata e funcionários que foram fundamentais na execução desta tese.

Ao estatístico Henri Stuker pelo apoio na escolha e execução dos testes estatísticos.

Aos meus pacientes, maior razão por todo esforço.

Aos meus pais, por serem minha referência de respeito a vida e as pessoas.

Ao meu filho por ser minha fonte inspiradora para aprender e lutar por um mundo melhor.

A minha esposa e companheira por ser a base e alicerce de todas as minhas conquistas.

RESUMO

Ferrari F. **Papel da biópsia da incisura angular no estadiamento da gastrite e na avaliação de risco do câncer gástrico.** [Tese]. São Paulo; Programa de Pós-Graduação em Oncologia da Fundação Antônio Prudente, em Parceria com a Universidade do Vale do Itajaí, 2022.

Introdução: A atrofia gástrica (AG) e metaplasia intestinal (MI) são condições pré-neoplásicas no desenvolvimento de câncer gástrico, onde a avaliação endoscópica e histopatológica baseia-se no sistema atualizado de Sydney que inclui uma biópsia da incisura angular (IA) na sua avaliação, assim como os sistemas de estadiamento de risco de câncer gástrico *Operative Link on Gastritis Assessment* (OLGA) e o *Operative Link on Gastritis Assessment using Intestinal Metaplasia* (OLGIM). **Objetivo:** Comparar as classificações OLGA e OLGIM com e sem a biópsia da IA. Além disso, determinar a prevalência de *Helicobacter pylori* (HP) e das alterações pré-neoplásicas (AG, MI e displasia) por região biopsiada, e ainda identificar os achados exclusivos da IA, além de identificar potenciais fatores de risco para câncer gástrico associados às alterações pré-neoplásicas. **Materiais e Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo e prospectivo, descritivo, unicêntrico com 350 pacientes sem diagnóstico de neoplasia gástrica, que realizaram endoscopia digestiva alta com biópsias na Gastroclínica Itajaí, no período de novembro de 2017 até outubro de 2018 (retrospectivo) e de março de 2020 a maio de 2022. A classificação histopatológica de gastrite obedeceu ao sistema Sydney atualizado, e a avaliação do risco de câncer gástrico aos sistemas OLGA e OLGIM. A metodologia aplicada avaliou os escores dos sistemas OLGA e OLGIM com e sem a avaliação da biópsia da IA. A análise estatística foi realizada utilizando medidas descritivas (frequências, porcentagens, média, desvio padrão, intervalo de confiança de 95%). A comparação entre os ranks foi feita pelo teste de Kruskal-Wallis ou Wilcoxon. Para analisar a relação entre as frequências foi utilizado o teste exato de Fisher bilateral. O score de Wilson com correção de continuidade foi aplicado ao intervalo de confiança. **Resultados:** A idade mediana foi de 54,7 anos, sendo 52,5% pacientes do gênero feminino e 47,5% do gênero masculino. A comparação entre o protocolo de biópsias empregado (corpo + antro [CA] vs corpo + antro + incisura [CAI]) e os estágios OLGA e OLGIM apresentou uma diminuição significativa em ambos os sistemas de estadiamento quando aplicado o protocolo de biópsia restrito ao corpo e antro (OLGA CAI vs CA; p 0,008 / OLGIM CAI vs CA; p 0,002). A prevalência das lesões pré-malignas (AG, MI e displasia) da mucosa gástrica foi de (33,4%, 34% e 1,1%, respectivamente) na amostra total. A região do antro foi o sítio que apresentou

significativamente maior número de alterações ($p \leq 0,0001$), exceto para a positividade da infecção por HP, a qual esteve presente em 24,8% dos pacientes. Não foi possível fazer correlação entre os fatores de risco para desenvolvimento do câncer gástrico com os achados histológicos devido à baixa prevalência dos mesmos e a casuística ter resultado em uma amostra bastante limitada. **Conclusão:** A biópsia da incisura angular é importante porque aumentou o número de casos em estágios mais avançados de atrofia e metaplasia intestinal. O estudo apresentou limitações, onde a principal delas foi a amostra relativamente pequena e composta por indivíduos saudáveis apesar de idosos na sua maior parte.

Descritores: Câncer gástrico, atrofia gástrica, metaplasia intestinal, diagnóstico, fator de risco, *Helicobacter pylori*.

SUMMARY

Ferrari F. **Role of incisura angularis biopsy in gastritis staging and risk assessment of gastric cancer.** [Thesis]. Sao Paulo: Postgraduate Program in Oncology of the Antônio Prudente Foundation, in partnership with the Universidade do Vale do Itajaí, 2022.

Introduction: Gastric atrophy (GA) and intestinal metaplasia (IM) are pre-neoplastic conditions in the development of gastric cancer, where endoscopic and histopathological evaluation is based on the updated Sydney system that includes a biopsy of the incisura angularis (IA), as well as the Operative Link on Gastritis Assessment (OLGA) and Operative Link on Gastritis Assessment using Intestinal Metaplasia (OLGIM) gastric cancer risk staging systems. **Objective:** To compare the OLGA and OLGIM classifications with and without IA biopsy. In addition, to determine the prevalence of *Helicobacter pylori* (HP) and pre-neoplastic changes (AG and IM) by biopsied region, and to identify the exclusive findings of IA. Also, to identify potential risk factors for gastric cancer associated with pre-neoplastic changes. **Materials and Methods:** Observational, retrospective and prospective, descriptive, unicentric study with 350 patients without a diagnosis of gastric cancer, who underwent upper digestive endoscopy with biopsies at Gastroclínica Itajaí, from November 2017 to October 2018 (retrospective) and from March 2020 to May 2022. The histopathological classification of gastritis followed the updated Sydney system, and the gastric cancer risk assessment followed the OLGA and OLGIM systems. The methodology applied evaluated the scores of the OLGA and OLGIM systems with and without the assessment of the IA biopsy. Statistical analysis was performed using descriptive measures (frequencies, percentages, mean, standard deviation, 95% confidence interval). Ranks were compared using the Kruskal-Wallis or Wilcoxon tests. To analyze the relationship between the frequencies, the bilateral Fisher's exact test was used. Wilson's score with continuity correction was applied to the confidence interval. **Results:** The median age was 54,7 years, with 52,5% female patients and 47,4% male patients. The comparison between the used biopsies protocol (corpus + antrum [CA] vs corpus + antrum + incisura angularis [CAI]) and the OLGA and OLGIM stages showed a significant decrease in both staging systems when the biopsy protocol restricted to the corpus and antrum was applied (OLGA CAI vs CA; p 0,008 / OLGIM CAI vs CA; p 0,002). The prevalence of pre-malignant lesions (GA, IM and dysplasia) of the gastric mucosa was (33,4%, 34% and 1,1%, respectively) in the total sample. The antrum region was the site that presented a significantly higher number of alterations ($p \leq 0,0001$), except for the positivity of

HP infection, which was present in 24,8% of the patients. It was not possible to make a correlation between the risk factors for the development of gastric cancer and the histological findings because the casuistry resulted in a very limited sample with low prevalence of risk factors. **Conclusion:** Incisura angularis biopsy is important because it increased the number of cases in more advanced stages of intestinal metaplasia and atrophy. The study had limitations, the main one being the relatively small sample composed of healthy individuals, although mostly elderly.

Keywords: Gastric cancer, gastric atrophy, intestinal metaplasia, diagnosis, risk factor, *Helicobacter pylori*.

LISTA DE FIGURAS E ORGANOGRAMAS

Organograma 1	Constituição da amostra.....	22
Figura 1	Sistema OLGA de estadiamento da atrofia gástrica.....	07
Figura 2	Sistema OLGIM de estadiamento da metaplasia intestinal.....	08
Figura 3	Representação esquemática dos locais de biópsia recomendados.....	15
Figura 4	Distribuição dos pacientes em estágios OLGA e OLGIM de acordo com o protocolo de biópsias.....	24
Figura 5	Distribuição da discrepância dos casos de atrofia gástrica (1) e metaplasia intestinal (2) no antro comparado com a incisura angular	30

LISTA DE TABELAS

Tabela 01	Classificação dos achados histológicos avaliados pelo patologista.....	19
Tabela 02	Distribuição da amostra por gênero e faixa etária.....	22
Tabela 03	Características clínicas dos pacientes que responderam ao questionário.....	23
Tabela 04	Porcentagem de troca de Estágio OLGA com adição da análise da biópsia da incisura.....	25
Tabela 05	Porcentagem de troca de Estágio OLGIM com adição da análise da biópsia da incisura.....	26
Tabela 06	Estágios OLGA e OLGIM (média \pm DP) com e sem biópsia da incisura angular (n = 350 pacientes).....	26
Tabela 07	Distribuição de pacientes nos estágios OLGA e OLGIM com e sem biópsia da incisura angular x agrupamento por estágio.....	27
Tabela 08	Distribuição de pacientes nos estágios OLGA e OLGIM utilizando o protocolo padrão CAI e agrupando por estágio.....	27
Tabela 09	Distribuição da presença de <i>Helicobacter pylori</i> de acordo estadiamento OLGA / OLGIM	28
Tabela 10	Correlação <i>Helicobacter pylori</i> positivo com estadiamento OLGA e faixa etária.....	28
Tabela 11	Correlação <i>Helicobacter pylori</i> positivo com estadiamento OLGIM e faixa etária.....	28
Tabela 12	Distribuição dos achados histopatológicos por região biopsiada	29
Tabela 13	Média da distribuição dos achados por região biopsiada.....	39
Tabela 14	Achados exclusivos da incisura angular.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

AAS	Ácido acetil salicílico
AG	Atrofia gástrica
AUDIT	Teste de identificação de desordens devido ao uso de álcool
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy
CA	Corpo e antro
CAI	Corpo, antro e incisura
CG	Câncer gástrico
CIN	Instabilidade cromossômica
EBV	Epstein-Barr vírus
ESD	Ressecção endoscópica da submucosa
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
IA	Incisura angular
IBP	Inibidor de Bomba de Prótons
IMC	Índice de massa corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MAPS	Management of precancerous conditions and lesions in the stomach
MI	Metaplasia intestinal
MSI	Instabilidade de microssatélites
OLGA	<i>Operative Link on Gastritis Assessment</i>
OLGIM	<i>Operative Link on Gastritis Assessment using Intestinal Metaplasia</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
SC	Santa Catarina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	01
1.1	Epidemiologia.....	02
1.2	Classificação do câncer gástrico	03
1.2.1	Classificação quanto à localização	03
1.2.2	Classificação histológica.....	03
1.2.3	Classificação molecular	03
1.2.4	Classificação Imuno-histoquímica.....	04
1.3	Fatores de risco	04
1.4	Lesões pré-neoplásicas	06
1.4.1	Atrofia gástrica	06
1.4.2	Metaplasia intestinal	06
1.4.3	Displasia.....	07
1.5	Sistema Sydney.....	08
1.6	Classificação OLGA.....	08
1.7	Classificação OLGIM.....	10
1.8	Diagnóstico	11
1.9	Tratamento.....	11
1.9.1	Tratamento endoscópico.....	11
1.9.2	Tratamento cirúrgico.....	12
1.10	Vigilância e acompanhamento.....	13
1.10.1	Prevenção.....	13
1.10.2	Erradicação de <i>Helicobacter pylori</i>	14
1.10.3	Mudanças de estilo de vida.....	15
2	OBJETIVOS.....	16
2.1	Objetivo Geral.....	16
2.2	Objetivos Específicos	16
3	MATERIAL E MÉTODOS	17
3.1	Desenho do Estudo	17
3.2	População do Estudo.....	17
3.3	Seleção dos pacientes.....	17
3.3.1	Critérios de inclusão	17
3.3.2	Critérios de exclusão.....	17
3.4	Coleta de Dados Clínicos e Histopatológicos.....	18
3.5	Interpretação dos resultados clínicos e histopatológicos	19
3.6	Análise estatística	21
3.7	Considerações éticas	21
4	RESULTADOS	22
5	DISCUSSÃO	31
6	CONCLUSÃO	36
7	REFERÊNCIAS.....	37

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP

APÊNDICES

Apêndice A Sistematização para coleta de dados

Apêndice B Termo de consentimento livre e esclarecido

1 INTRODUÇÃO

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

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

A incisura angular é considerada uma área de início precoce de transformação metaplásica atrófica em pacientes com gastrite por *H. pylori* e dispepsia. No entanto, os resultados de estudos recentes sobre o valor das biópsias da incisura angular são contraditórios. Foi sugerido que a biópsia de rotina da incisura angular proporcionaria pouca informação clínica adicional. Com base nessas observações, a diretriz European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) não exige a inclusão de uma biópsia angular no mínimo de trabalho para avaliar a gravidade da gastrite (Dinis-Ribeiro et al. 2012; Isajevs et al. 2014).

Como a maioria das infecções por *Helicobacter pylori* e lesões pré-neoplásicas são assintomáticas, e a dificuldade de acesso ao exame endoscópico é diferente entre diversas regiões, dois terços dos pacientes quando diagnosticados já estão em um estágio avançado da doença e a ressecção endoscópica ou cirúrgica curativa não é mais possível (Liu et al. 2016). O grande benefício do rastreamento seria detectar pacientes de maior risco em locais de maior incidência do câncer gástrico (Yue et al. 2018; Rugge et al. 2018).

1.1 EPIDEMIOLOGIA

O carcinoma gástrico é a quinta causa mais comum de câncer no mundo e tem a quarta maior taxa de mortalidade, sendo o *H. pylori* um fator importante na etiologia do câncer gástrico. Trata-se de uma bactéria gram-negativa que coloniza a mucosa gástrica de 50% da população humana (Ishaq; Nunn, 2015; Bray et al. 2018).

Aproximadamente 1 milhão de pessoas foram diagnosticadas com CG no mundo em 2020, dentre as quais 769.000 mil morreram dessa doença. Já em relação a mortalidade o CG evidenciou uma queda, onde em 2019 ocupava a terceira posição. Comparando as regiões, o

predomínio é observado no oriente da Ásia e da Europa, na América do Sul e as menores incidências são vistas na América do Norte e em partes da África. (Sung et al. 2021)

De acordo com os últimos dados publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), a incidência de câncer gástrico em homens no Brasil para o ano de 2020 foi de 13360 novos casos (5,9%), representando o quarto câncer mais comum. Já nas mulheres, a incidência estimada foi de 7870 novos casos (3,5%), representando o sexto câncer mais incidente. Em relação a mortalidade, as estimativas permaneceram nas mesmas posições entre os sexos à nível nacional. Quando a mortalidade foi avaliada por período e localidade, o estado de Santa Catarina apresentou uma diminuição entre os períodos de 2010-2014 (8,63%) e 2015-2019 (8,24%).

Ainda a respeito da incidência do câncer gástrico no Brasil, deve-se levar em conta o grande tamanho do território nacional, além do papel crítico dos fatores ambientais na sua carcinogênese. No estudo publicado por Amorim et al. (2014), a distribuição espacial do CG mostrou que as taxas foram maiores nas regiões Sul e Sudeste, em contraste com as regiões Norte e Nordeste. No entanto, enquanto as taxas de internação por CG diminuíram nas regiões Centro-Oeste e Sul de 2005 a 2010, aumentaram nas regiões Norte.

O *H. pylori* é encontrado na metade da população mundial e sua prevalência é extremamente variável conforme a geografia, etnia, idade, condições socioeconômicas - maior nos países em desenvolvimento e menor nos países desenvolvidos. Naqueles em desenvolvimento, a infecção por *H. pylori* é um problema de saúde pública e essa alta prevalência significa que é preciso intervenções. A principal razão para essa diferença de incidência entre as populações se deve às condições socioeconômicas, visto que a transmissão do *H. pylori* é por via fecal-oral. A prevalência da infecção aumenta conforme o saneamento básico inadequado, o não consumo de água potável, a má higiene e a superlotação (World Gastroenterology Organisation, 2011).

Na população com baixo status socioeconômico e alto risco de câncer gástrico, a infecção pelo *H. pylori* exibe lesões mais severas e avançadas. A expressão completa da cascata pré-câncer é observada neles da seguinte maneira: de gastrite crônica para atrofia multifocal, para metaplasia intestinal, para displasia, e, finalmente, para o carcinoma invasivo. A infecção é adquirida bem cedo na infância. Nos adultos, a atrofia multifocal e a metaplasia intestinal são mais acentuados nos extremos de idade. Em geral, nessa população, diversos fatores ambientais influenciam na severidade da infecção e o alto risco de câncer. Além disso, a dieta também tende a ser rica em sal e pobre em proteínas animal, frutas e vegetais (Correa, 1992).

Já na população com alto nível socioeconômico e alto risco de câncer gástrico, como o Japão e a Coreia do Sul, predomina a gastrite atrófica multifocal e metaplasia intestinal. Esses dois países, por muito tempo, exibiram a incidência mais alta de câncer e de mortalidade do mundo, tendo o tabagismo e uma dieta rica em sódio como os principais fatores de risco (Correa; Piazzuelo, 2008; GBD, 2020).

1.2 CLASSIFICAÇÃO DO CÂNCER GÁSTRICO

Aproximadamente 90% dos cânceres gástricos são adenocarcinomas, que podem ser subclassificados de acordo com a sua localização, padrão histológico, características moleculares e imuno-histoquímicas.

1.2.1 Classificação quanto à localização

Em relação a localização anatômica, os dois principais sítios do adenocarcinoma gástrico são: proximal (cárdia) e distal (não cárdia) (Correa, 1992; Lauren, 1965).

A localização do câncer gástrico mudou dramaticamente nos últimos anos: cânceres distais que anteriormente predominavam tornaram-se raros, enquanto adenocarcinomas da junção esofagogástrica têm aumentado. Isto tem sido atribuído à diminuição das taxas de infecção crônica por *Helicobacter pylori* e aumento da incidência de refluxo gastroesofágico e obesidade (Wong, 2013).

1.2.2 Classificação histológica

A classificação histopatológica de Jarvi e Lauren subdividiu o adenocarcinoma nos tipos intestinal (bem diferenciado), difuso (indiferenciado) e misto (características intermediárias entre os dois grupos) (Lauren, 1965).

A maioria dos tumores possui histologia difusa, enquanto os outros subgrupos contêm predominantemente tumores do tipo intestinal, o qual é mais comum em pessoas mais velhas, negras e duas vezes mais incidente no sexo masculino, com idade média de incidência aos 50,4 anos. Já o tipo difuso geralmente afeta pessoas mais jovens, sem distinção entre os sexos, apresentando pior prognóstico.

1.2.3 Classificação Molecular

Nos últimos anos, várias classificações genômicas ou moleculares têm sido propostas tentando explicar a heterogeneidade em termo de localização anatômica, epidemiologia, prognóstico e resposta ao tratamento.

O projeto Cancer Genome Atlas Consortium (TCGA) realizou uma caracterização molecular de adenocarcinomas gástricos de 295 tumores diagnosticados nos países ocidentais, usando diferentes métodos incluindo sequenciação de todo o exoma. Foi proposta uma classificação molecular dividindo o câncer gástrico em 4 subtipos: tumores positivos para Epstein-Barr vírus (EBV) (9%), tumores com instabilidade de microssatélites (MSI) (22%), tumores genomicamente estáveis (20%) e tumores com instabilidade cromossômica (CIN) (50%). Os tumores positivos para o EBV caracterizaram-se por mutações em fosfatidilinositol-3-quinase (PIK3), amplificação de JAK2, expressão de PD-L1 e PD-L2, e a maioria dos pacientes eram do sexo masculino (81%). Tumores MSI mostraram taxas de mutação elevadas, incluindo alterações acionáveis. Os tumores genomicamente estáveis foram diagnosticados em um estágio inicial e o subtipo histológico difuso foi o mais frequente (73%). Os tumores com CIN foram frequentemente localizados na junção gastroesofágica (65%), e mostraram aneuploidia acentuada e amplificação focal de receptores de tirosina-quinase (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014).

A descoberta atual da mutação da linha germinal no gene da E-caderina no câncer gástrico familiar e os achados de polimorfismos de IL-1 com aumento do risco de câncer gástrico voltam a focar o estudo da genética hospedeira. Os estudos moleculares do hospedeiro podem dar uma prova definitiva do papel etiológico do *H. pylori* na indução de carcinoma gástrico.

1.2.4 Classificação Imuno-histoquímica

Birkman et al (2017) propuseram uma classificação imuno-histoquímica simplificada baseada na expressão de proteínas de gene de reparo (status de Instabilidade de microssatélite), p53 e FISH para EBV. A instabilidade de microssatélite (MSI) foi vista mais frequentemente no subtipo intestinal e correlacionou-se com melhor sobrevida na análise univariada. Além disso, expressão aberrante de p53 foi vista em 55% do subtipo intestinal e 19% do subtipo difuso. Por outro lado, não foi vista instabilidade de microssatélite em nenhum paciente analisado no subtipo difuso e houve maior expressão de E-caderina neste subtipo do que nos intestinais (51% x 1,6%) (Birkman et al, 2017).

1.3 FATORES DE RISCO

O CG é uma doença multifatorial e, tanto os fatores genéticos quanto os ambientais, fazem parte de sua etiologia. Embora o *H. pylori* desempenhe papel fundamental na

patogenicidade do câncer gástrico, ele não pode ser considerado a única causa de risco. Há fatores de risco modificáveis, como o consumo de cigarro, e não modificáveis, como a idade e o sexo (Lochhead; El-Omar, 2008).

Tabagismo é um fator de risco independente para o CG. Na Europa, 17,6% dos casos de CG foram atribuídos ao consumo de cigarro e, também, foi visto que há uma associação dose-dependente para o aumento desse risco (Lochhead; El-Omar, 2008).

Vegetais, frutas e alimentos ricos em selênio provavelmente protegem contra o CG, enquanto carnes processadas, defumados, sal e grelhados são outros componentes dietéticos que têm sido implicados no risco de câncer gástrico (Ferrari; Moura, 2013). O sal e o nitrito são utilizados na preservação de alimentos, sendo que os alimentos em conserva e defumados podem conter carcinógenos potenciais, tais como compostos N-nitroso e benzapireno. O nitrato dietético pode ser convertido em nitrito por bactérias sintetizadoras de redutase de nitrato. A infecção por *H. pylori* e a hipocloridria facilitam o crescimento dessas bactérias (Lochhead; El-Omar, 2008; Wiseman, 2008).

De acordo com o estudo de Joossens et al. (1996) sobre a importância da ingestão de sal e nitrato na mortalidade por câncer gástrico na população de 24 países, a correlação com o sódio foi mais significativa do que a do nitrato.

Outros fatores de risco, incluindo história familiar positiva, exposição à radiação, idade avançada, sexo masculino, sedentarismo e baixo nível socioeconômico, têm sido associados como aumento do câncer gástrico. Além disso, a doença do refluxo gastroesofágico e a obesidade foram especificamente relacionados com o aumento do risco de câncer gástrico da cárdia (Karimi et al. 2014).

Dados recentes têm indicado que incompatibilidades sutis entre hospedeiro e traços genéticos dos micróbios afetam significativamente o risco de câncer gástrico, onde quando avaliada a eficácia dos regimes contra *Helicobacter pylori* no desenvolvimento do câncer gástrico, observa-se a possibilidade de que o risco de câncer diminui devido efeito dos antibióticos sobre as outras bactérias não *H. pylori* residentes no trato gastrointestinal. Técnicas moleculares de ponta têm fornecido insights sobre possíveis papéis patogênicos da comunidade microbiana gástrica. Indivíduos *H. pylori* negativos têm microbiota gástrica altamente diversificada, onde os filos mais abundantes são *Firmicutes*, *Bacteroidetes* e *Actinobacteria*. Outros gêneros comuns presentes em pessoas não infectadas por *H. pylori* incluem *Streptococcus*, *Prevotella*, e *Gemella* (Amieva, 2016; Wroblewski, et al 2016)

1.4 LESÕES PRÉ-NEOPLÁSICAS

O desenvolvimento do carcinoma gástrico do tipo intestinal é um processo de vários passos que envolve alterações sequenciais da mucosa gástrica, desde gastrite não atrofica até gastrite atrofica, metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, carcinoma invasivo. O processo é iniciado e promovido pela bactéria *Helicobacter pylori*, a qual foi classificada pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer da Organização Mundial de Saúde como um carcinógeno de classe I (IARC, 1994).

1.4.1 Atrofia gástrica

Considerando que vários eventos ocorrem na mucosa gástrica antes do desenvolvimento de CG, e que esses levam vários anos, o conhecimento da incidência da atrofia gástrica, sua prevalência em diferentes contextos clínicos e possíveis fatores de risco associados à progressão desta condição para neoplasias gástricas é importante (Vannella et al. 2012).

A atrofia gástrica é caracterizada por processos inflamatórios crônicos da mucosa gástrica que levam à perda de glândulas e à redução da função secretora gástrica. A AG extensa está associada à acloridria ou à hipocloridria, e é um fator de risco para o CG. A relação entre o *H. pylori* e o CG depende de fatores que determinam a gravidade e a taxa de progressão da AG (Watari et al. 2014).

A presença de AG severa aumenta o risco significativamente - 5,7 vezes maior - de desenvolver câncer gástrico quando comparada com aqueles pacientes que foram diagnosticados como tendo pouca ou nenhuma atrofia gástrica. Além disso, o câncer gástrico do tipo intestinal surge secundário a atrofia gástrica (Joo et al. 2013).

1.4.2 Metaplasia intestinal

A metaplasia intestinal é um processo caracterizado pela presença de epitélio com características morfológicas e bioquímicas do epitélio intestinal, sendo comum na mucosa gástrica, tanto em condições benignas como malignas. Trata-se de uma entidade não-homogênea, apresentando vários padrões de diferenciação e maturação das glândulas metaplásicas, o que permite subclassificá-la de acordo com as características morfológicas, bioquímicas e enzimáticas. Dentre as várias classificações, duas são particularmente utilizadas: a primeira divide a MI em tipo completo e incompleto, se ocorreu a mudança por completo do epitélio gástrico por epitélio intestinal ou se coexistem as lesões características

gástricas e intestinais; e a segunda, que subdivide a MI em tipos I, II e III, com base em características histoquímicas. A MI do tipo I corresponde à MI completa. O padrão morfológico da MI de tipos II e III corresponde ao tipo incompleto (Rodrigues et al. 2001).

O câncer gástrico do tipo difuso normalmente surge independente da MI. Acredita-se que o tipo difuso tenha uma etiologia genética primária e o envolvimento do *H. pylori* é provável que esteja em casos esporádicos. Porém, os pacientes com MI têm chances 10 vezes maiores de virem a desenvolver um câncer gástrico. Além disso, no caso do carcinoma do tipo intestinal, a MI está intimamente relacionada (Park; Kim, 2015).

1.4.3 Displasia

A displasia gástrica é uma lesão pré-cancerígena e o penúltimo estágio na carcinogênese gástrica. É definida como a presença de epitélio neoplásico sem evidência de invasão tecidual e com inflamações subjacentes (Sung, 2016).

A prevalência de displasia é de 0,5% a 3,75% nos países ocidentais e de 9% a 20% nas regiões com alta incidência de adenocarcinoma gástrico, como a Colômbia e a China. Os pacientes com essas lesões são predominantemente do sexo masculino e são, em média, 10 anos mais jovem do que os pacientes com câncer gástrico (Lauwers; Riddell, 1999).

A displasia gástrica pode ser encontrada em qualquer lugar no estômago, mas mais comumente no antro; e a maioria é descoberta incidentalmente durante a triagem de exames endoscópicos (Sung, 2016).

Tanto a displasia de baixo grau quanto a de alto grau têm o potencial para progredir para carcinoma, sendo que o risco de alteração maligna aumenta com o grau histológico da displasia. Portanto, é importante prever o risco de transformação maligna no diagnóstico dessas lesões (Sung, 2016).

Atualmente, as diretrizes europeias sugerem a erradicação do *H. pylori* para pacientes com displasia prévia após o tratamento endoscópico ou cirúrgico e a diretriz da American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) recomenda a erradicação do *H. pylori* em pacientes com displasia (Evans et al. 2015; Dinis-Ribeiro et al. 2012).

1.5 SISTEMA SYDNEY

O sistema Sydney é uma notificação sistemática amplamente utilizada que fornece diretrizes para patologistas levando em consideração cada característica patológica relevante,

como densidade de *H. pylori*, intensidade da inflamação neutrofílica e mononuclear, atrofia do antro e do corpo, e presença / ausência de metaplasia intestinal e displasia. Além disso, ele proporciona uma comparação mais consistente quando comparado com classificações anteriores. (Molaei, et al. 2016; Crafa, et al. 2018)

O sistema de Sydney levou ao avivamento da pesquisa de gastrite, à classificação de novas formas de gastrite e à descoberta de novos fatos sobre a etiopatogenia das várias formas de gastrite e seu tratamento. O sistema atualizado de Sydney é um desenvolvimento adicional com vantagens próprias. Ele recomenda a coleta de cinco biópsias: um espécime da curvatura menor e maior do antro, ambos a 2 a 3 cm do piloro; um da curvatura menor do corpo cerca de 4 cm proximal à incisura; um da porção média da curvatura maior do corpo, aproximadamente 8 cm da cárdia; e um da incisura angular. Considera-se que esses locais sejam representativos de toda a mucosa gástrica, permitindo todos os diagnósticos possíveis (Dixon et al. 1996; Álvares et al. 2006).

Acredita-se que essa biópsia adicional seja necessária por causa da noção de que os graus máximos de atrofia e metaplasia intestinal são encontrados na região da incisura angular (Stolte; Meining, 2001).

A avaliação precisa dos parâmetros individuais a serem investigados é feita considerando o grau e a atividade de gastrite, a densidade de colonização de *H pylori*, o grau de metaplasia intestinal e a classificação de atrofia (Stolte; Meining, 2001).

1.6 CLASSIFICAÇÃO OLGA

O sistema de estadiamento OLGA foi desenvolvido para fornecer aos clínicos uma informação simples e prognósticamente útil sobre o risco de CG associado à gastrite e para fornecer padronização das biópsias gástricas. Ele incorporou o escore semiquantitativo e, ao combinar as pontuações de atrofia gástrica relativas à mucosa antral com as obtidas para a mucosa do corpo, a classificação em graus deve prever o risco de CG associado à gastrite (Molaei et al. 2016).

Isso permite o arranjo histológico-fenotípico da gastrite por uma escala progressiva de riscos para o CG, desde o estágio mais baixo (OLGA estágio 0) até o mais alto (OLGA estágio IV) conforme ilustrado na Figura 1 (Isajevs, et al., 2014).

Escore de atrofia		CORPO			
		Sem atrofia (escore 0)	Atrofia leve (escore 1)	Atrofia Moderada (escore 2)	Atrofia severa (escore 3)
A N T R O	Sem atrofia (escore 0) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO 0	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II
	Atrofia leve (escore 1) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO I	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III
	Atrofia moderada (escore 2) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV
	Atrofia severa (escore 3) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO III	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV	ESTÁGIO IV

Fonte: Rugge et al. (2008)

Figura 1 – Sistema OLGA de estadiamento da atrofia gástrica.

Há associação de gastrite de baixo estágio (0, I, II) com baixo risco de CG. Em contraste, os estágios mais altos de OLGA (III e IV) predisseram a evolução para o CG e identifica essa população (baixa prevalência) como um alvo eletivo para a vigilância endoscópica (Rugge et al. 2010).

Foram sugeridas diferentes localizações para mapear a mucosa, todas consistentes com o pressuposto geral de que a mucosa oxíntica e antral deve ser explorada, e considerando que a incisura angular contém muitas informações para estabelecer o início mais precoce da transformação metaplásica atrófica. A proposta OLGA consiste em recomendar, pelo menos, cinco amostras de biópsia de: (1) curvaturas maiores e menores do antro distal (mucosa mucossecretora); (2) a menor curvatura na incisura angular, onde ocorrem as primeiras mudanças metaplásicas atróficas; e (3) as paredes anterior e posterior do corpo proximal (mucosa oxíntica) (Rugge et al. 2008).

A informação obtida permite classificar os pacientes em categorias onde a gastrite crônica avança de lesões inflamatórias reversíveis (principalmente, limitadas ao antro) para alterações atróficas envolvendo extensivamente compartimentos funcionais (antro e corpo), associadas a um alto risco de CG (Rugge et al. 2008).

Embora este protocolo de biópsia estabeleça corretamente a infecção ou não de *H. pylori* e a gastrite crônica, o número de biópsias é controverso no que diz ao respeito do estadiamento adequado de lesões gástricas pré-malignas, principalmente, por causa da natureza multifocal dessas lesões. Essa natureza multifocal afeta sua detectabilidade, afetando as decisões relativas à terapia do paciente ou a vigilância futura (Dinis-Ribeiro et al. 2012).

1.7 CLASSIFICAÇÃO OLGIM

O sistema OLGIM (operative link on gastric intestinal metaplasia) foi desenvolvido para um estudo de comparação com o sistema OLGA, que, durante a classificação, ao invés de verificar a atrofia gástrica, ele avalia a metaplasia intestinal (Capelle et al. 2010).

O sistema de estadiamento histológico baseado na MI pode produzir resultados adicionais e mais precisos para a identificação de uma subpopulação de pacientes com alto risco de câncer gástrico (Capelle et al. 2010).

Foi estabelecido que as biópsias consideradas parte do escore do antro seriam aquelas provenientes da incisura angular e antro e o escore do corpo seria proveniente da curvatura maior e menor do corpo gástrico. Combinando o escore do antro e do corpo para AG resultou no escore de gastrite OLGA, e uma combinação das pontuações de MI resultou no escore de teste de OLGIM conforme Figura 2 (Capelle et al. 2010).

Escore de metaplasia		CORPO			
		Sem metaplasia (escore 0)	Metaplasia leve (escore 1)	Metaplasia Moderada (escore 2)	Metaplasia severa (escore 3)
A N T R O	Sem metaplasia (escore 0) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO 0	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II
	Metaplasia leve (escore 1) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO I	ESTÁGIO I	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III
	Metaplasia moderada (escore 2) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO II	ESTÁGIO II	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV
	Metaplasia severa (escore 3) (incluindo incisura angular)	ESTÁGIO III	ESTÁGIO III	ESTÁGIO IV	ESTÁGIO IV

Fonte: Capelle et al. (2010)

Figura 2 – Sistema OLGIM de estadiamento da metaplasia intestinal.

A MI, então, foi proposta como marcador para avaliar o risco de câncer gástrico. A eficácia da MI em vez da AG na predição do câncer gástrico permanece dependente da reprodutibilidade para este marcador proposto e da inclusão de uma subpopulação de pacientes com alto risco de câncer gástrico.

A substituição da AG, no OLGA, por MI, no OLGIM, melhora a reprodutibilidade e, portanto, leva a uma avaliação mais consistente do risco de câncer gástrico em pacientes com lesões gástricas pré-malignas. O OLGIM pode resultar em uma subpopulação menor e mais bem definida de pacientes em risco de câncer gástrico em comparação com o OLGA. Como resultado, o uso do OLGIM pode levar a estratégias de vigilância mais viáveis e econômicas para pacientes em risco de câncer gástrico e uma avaliação mais consistente do risco de câncer gástrico. Além disso, poderá fornecer aos médicos clínicos uma ferramenta fácil para

identificar pacientes com lesões gástricas pré-malignas avançadas. Isto é clinicamente relevante, porque o câncer gástrico continua a ser uma condição comum (Capelle et al. 2010).

1.8 DIAGNÓSTICO

A endoscopia é o método padrão ouro, tanto para o diagnóstico quanto para o tratamento para estágios iniciais do CG. A vigilância endoscópica foi associada à detecção precoce do câncer e ao aumento da sobrevida (Evans et al. 2015).

Os sintomas de alarme podem ajudar a prever indivíduos com câncer gástrico, principalmente em estágios mais avançados. Entre eles estão perda de peso, anemia, hematêmese e/ou melena, vômitos incoercíveis e anorexia. A análise de sintomas em pacientes com mais de 45 anos diagnosticados com CG mostrou que, ao menos metade, descreveu os sintomas de alarme. Porém, nenhum sintoma é capaz de prever com certeza a presença de CG, e a maioria dos pacientes são assintomáticos ou têm sintomas dispépticos não específicos (Lochhead; El-Omar, 2008).

Enquanto a estratégia para a prevenção do CG é baseada nos fatores de risco, o diagnóstico precoce e o tratamento das lesões pré-cancerígenas também são importantes na abordagem para prevenção do CG. Os indivíduos com lesões gástricas pré-malignas, incluindo gastrite atrófica e metaplasia intestinal, têm sido definidos como populações de alto risco para CG, precisando de vigilância endoscópica em intervalos de tempo. A endoscopia é a melhor abordagem para detectar tanto lesões pré-cancerígenas quanto o câncer gástrico e é amplamente utilizada no screening. Além disso, nos pacientes com metaplasia intestinal e displasia de alto grau, o diagnóstico de câncer, com base na vigilância endoscópica, mudou de 33% para 85% (Cheng et al. 2016; Evans et al. 2015).

1.9 TRATAMENTO

1.9.1 Tratamento endoscópico

A ressecção endoscópica da submucosa (ESD), projetada para remover lesões mucosas em seções através da submucosa, é a técnica mais importante para o tratamento endoscópico de câncer gástrico precoce (Peixoto et al. 2020). De acordo com as diretrizes de tratamento do câncer gástrico publicadas em janeiro de 2021 pela Associação Japonesa de Câncer Gástrico e pela Sociedade Japonesa de Endoscopia Gastroenterológica, a ESD é atualmente a

modalidade de tratamento curativo preferida para câncer gástrico precoce e lesões epiteliais gastrointestinais pré-malignas sem o risco de metástase linfonodal.

De acordo com Ono et al (2021), as indicações absolutas para ESD são:

1. carcinomas de tipo diferenciado com um longo diâmetro maior que 2 cm (ausência de ulceração ou cicatriz de úlcera, câncer intramucoso [diagnóstico pré-operatório]);
2. carcinomas de tipo diferenciado com um longo diâmetro medindo 3 cm ou menos (presença de ulceração ou cicatriz de úlcera; câncer intramucoso (diagnóstico pré-operatório)
3. carcinomas do tipo indiferenciado com diâmetro longo de 2 cm ou menos (ausência de ulceração ou cicatriz de úlcera, câncer intramucoso (diagnóstico pré-operatório)

Estudos demonstraram que a erradicação do *H. pylori* reduziu significativamente a incidência de câncer gástrico metacrônico em pacientes submetidos ao tratamento endoscópico do câncer gástrico precoce (Ono et al. 2021).

1.9.2 Tratamento cirúrgico

Dependendo do local e da extensão do CG, a cirurgia continua a ser o único tratamento potencialmente curativo para o câncer gástrico avançado e uma linfadenectomia poupadora de baço e pâncreas deve ser recomendada como padrão de tratamento em neoplasias ressecáveis. Além disso, uma abordagem multisetorial é obrigatória para alcançar melhores resultados de sobrevivência. (Marano et al. 2016)

A quimioterapia neoadjuvante e adjuvante, bem como a quimiorradiação podem melhorar os resultados visando a redução da recorrência e melhora da sobrevida. A quimioterapia neoadjuvante muitas vezes pode reduzir o tumor e possivelmente tornar a cirurgia mais fácil, além de ajudar a evitar a recidiva e aumentar a sobrevida. Já o objetivo da quimio adjuvante é matar todas as áreas de câncer que podem ter sido não ressecadas, mas que são muito pequenas para ver (Marano et al. 2016).

Ainda neste contexto, de acordo com as recomendações mais recentes do II Consenso Brasileiro de Câncer Gástrico realizado pela Associação Brasileira de Câncer Gástrico em 2020, os pacientes com lesões irrissecáveis ou marginalmente ressecáveis podem ser candidatos a terapia de conversão, que consiste em quimioterapia seguida de cirurgia com objetivo de alcançar ressecção R0 (todo o tumor visível e microscópico foi removido) ou

ainda os pacientes com tumores ressecáveis do terço distal, médio e proximal podem realizar a quimioterapia perioperatória (pré e pós cirurgia). Existe ainda a possibilidade de radioterapia adjuvante nos casos com indicação de quimioterapia adjuvante e que não tiveram ressecção linfonodal adequada na cirurgia (Barchi et al. 2020).

Do mesmo modo, a gastrectomia minimamente invasiva, tanto laparoscópica quanto robótica, está atualmente sob extensa consideração de quando ser abordada, e deve ser oferecida por cirurgiões experientes em centros médicos de referência. (Marano et al. 2016)

1.10 VIGILÂNCIA E ACOMPANHAMENTO

Até agora, os intervalos de vigilância adequados para pacientes sob condições pré cancerígenas permanecem controversos, variando entre 1 e 3 anos. De acordo com as diretrizes da ESGE (2-3anos) e da ASGE (anual) a vigilância endoscópica deve ser realizada em pacientes com atrofia extensa e / ou metaplasia intestinal extensa, representando os estágios III e IV das classificações OLGA e OLGIM. As evidências mais recentes reforçam que pacientes com endoscopias normais ou sem alterações sugestivas de metaplasia ou atrofia não devem ser submetidos à biópsias seriadas para estadiamento por estas duas classificações (Yue, et al. 2018; Pimentel-Nunes et al. 2019; Gupta et al. 2020).

Os intervalos de vigilância para pacientes com estágios OLGA III-IV precisam ser encurtados, mesmo quando não há lesão nítida (biópsias aleatórias), e os endoscopistas devem ser cautelosos e realizar mais amostras de biópsia, se necessário, para evitar a falha no diagnóstico de CG (Zhou et al. 2016).

Já para paciente tratados cirurgicamente, o seguimento de longo prazo deve ser oferecido aos pacientes submetidos a cirurgia radical ou após o término da terapia adjuvante para controle e suporte nutricional, psicológico, detecção precoce de recorrência, tratamento de complicações e coleta de dados (Barchi et al. 2020).

1.10.1 Prevenção

A estratégia de prevenção para o câncer gástrico envolve intervenções na sua etiologia (como erradicação do *H. pylori* em alguns casos e mudanças no estilo de vida), diagnóstico precoce e tratamento do CG.

1.10.2 Erradicação de *Helicobacter pylori*

Visto que a infecção por *H. pylori* é uma das principais causas de gastrite e condições pré cancerígenas (gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia), a sua erradicação é uma estratégia na prevenção do CG, reduzindo este risco por volta de 30% (Graham; Asaka, 2010).

O tratamento clínico padrão para a infecção por *H. pylori* combina o uso de dois antibióticos, amoxicilina e claritromicina, com um inibidor de bomba de prótons, omeprazol, lansoprazol ou esomeprazol durante 14 dias. O metronidazol pode substituir a amoxicilina em pacientes alérgicos. Em casos de resistência a antibióticos, mudanças podem ainda ser feitas, como a substituição da claritromicina pela levofloxacina. Ou do metronidazol por tetraciclina, estreptomicina ou rifampicina. Alguns adicionam o Bismuto como um quarto elemento terapêutico (Coelho et al. 2018).

A erradicação da *H. pylori* resulta na cicatrização da gastrite, na prevenção da progressão da gastrite, na eliminação da resposta inflamatória em curso, na recuperação dos feedbacks que controlam a secreção ácida e na remoção da supressão das células parietais associada às citocinas (Graham; Asaka, 2010).

Conforme Kong et al. (2014), a erradicação da *H. pylori* teve efeitos benéficos a longo prazo nas patologias gástricas, tais como a interrupção da progressão das lesões pré-neoplásicas no antro e no corpo gástrico. Mais especificamente, a MI no antro e AG no antro e corpo mostraram regressão após a erradicação da bactéria, embora este efeito não tenha sido observado na MI do corpo gástrico.

No estudo de Lee et al. (2016), a redução da infecção por *H. pylori* com o tratamento foi de 78,7%. A efetividade da redução da incidência de AG com os medicamentos foi de 77,2% enquanto a redução da MI não foi significativa.

Entretanto, a evolução do CG não pode ser prevenida somente pela erradicação do *H. pylori* quando a gastrite já progrediu para as condições pré-neoplásicas. Como o desenvolvimento dessas lesões pré-cancerígenas até o CG leva tempo e normalmente ocorre em idade mais avançadas, a erradicação do *H. pylori* deve ser feita antes do desenvolvimento da gastrite atrófica com metaplasia intestinal. Isso significa que a erradicação do *H. pylori* é medida de prevenção para CG somente quando a erradicação é feita em pacientes adultos jovens (Cheng et al. 2016).

Isso sugere que em algum momento da carcinogênese gástrica, a erradicação do *H. pylori* é ineficaz na prevenção da progressão para carcinoma. Sendo provável que nem todo o câncer gástrico seja prevenido pela erradicação do *H. pylori*, uma vez que alguns indivíduos

já terão desenvolvido alterações pré-malignas da mucosa que não são mais dependentes do *H. pylori* para evoluir para o carcinoma (Lochhead; El-Omar, 2008).

1.10.3 Mudanças no estilo de vida

Já que fumar foi demonstrado como um importante fator de risco ambiental para CG, parar com o cigarro é uma medida preventiva. Outras modificações do estilo de vida, tais quais como diminuir a ingestão de álcool, de sal e aumentar o consumo de frutas, vegetais e aderir a prática de atividade física podem diminuir o risco do CG (Cheng et al. 2016).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Comparar as classificações OLGA e OLGIM com e sem a biópsia da incisura angular

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter a prevalência dos achados histológicos – atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia e colonização por *H. Pylori* – identificados por região gástrica – incisura angular, antro e corpo;
- Demonstrar o número de achados que aparecem apenas nas biópsias da incisura angular em relação ao número de pacientes que não mostraram o achado nas biópsias do antro e/ou do corpo;
- Correlacionar a infecção por *Helicobacter pylori* com o estadiamento OLGA/OLGIM;
- Identificar fatores de risco que estejam mais associados com alterações pré-neoplásicas na incisura angular;
- Correlacionar os achados histológicos com características clínicas (obesidade, história mórbida pregressa, história mórbida familiar de câncer gástrico, medicamentos de uso crônico, etilismo e tabagismo) e epidemiológicas (sexo, idade e área de residência).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

Este é um estudo observacional, retrospectivo e prospectivo, descritivo, unicêntrico.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população estudada foi composta pelos pacientes com queixas dispépticas que realizaram endoscopia digestiva alta (EDA) atendidos na Gastroclínica Itajaí, após terem sido orientados e aceitarem participar assinando o termo de consentimento livre e esclarecido. O local da coleta de amostras foi na clínica médica Gastroclínica Itajaí (serviço em que o médico/pesquisador realiza os exames de endoscopia), sendo analisadas no laboratório de Patologia Infolaudado, unicamente. Nesse período espera-se encontrar em torno de 350 laudos anatomopatológicos que irão compor a amostra estatística da pesquisa. Esse número de laudos foi estimado pelo responsável da Gastroclínica Itajaí, Fangio Ferrari, com base nos números de pacientes que frequentam a clínica e estudo preliminar já conduzido pelo investigador.

3.3 SELEÇÃO DOS PACIENTES

3.3.1 Critérios de inclusão

- a) pacientes maiores de 18 anos de idade
- b) pacientes com queixas dispépticas que realizaram endoscopia digestiva alta na Gastroclínica Itajaí
- c) material de biópsia endoscópica suficientes para análise histopatológica
- d) dados clínicos e demográficos disponíveis ou acessíveis

3.3.2 Critérios de Exclusão

- a) pacientes com gastrectomia prévia
- b) uso de inibidores da bomba de prótons nos últimos 7 dias que antecederam o exame endoscópico
- c) contraindicação para realizar biópsia gástrica (por exemplo, distúrbio de coagulação não controlado, hemorragia digestiva alta aguda, doença cardiovascular ou renal crônica não compensadas)

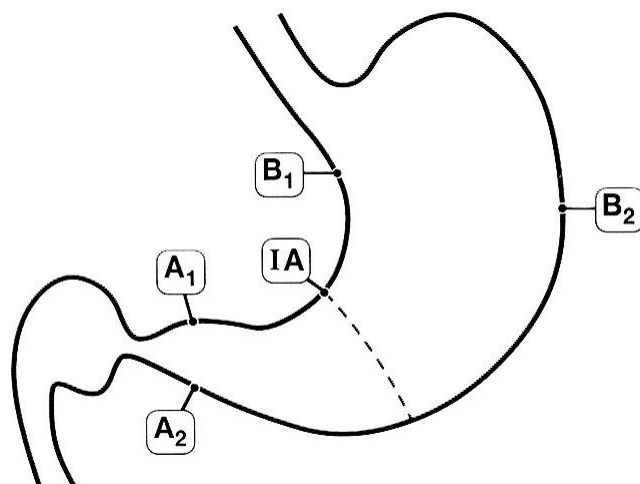
3.4 COLETA DE DADOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Esse projeto foi aprovado pelo comitê de Ética Médica em 15/3/2020 e a partir de 20/3/2020 teve início a segunda fase de coleta de dados (prospectiva) que durou até maio de 2022.

As etapas da endoscopia digestiva alta foram esclarecidas, além dos riscos e benefícios e foi explicado que esse exame tinha a indicação de ser realizado independentemente do estudo devido à condição prévia de saúde do paciente. Após o aceite foi aplicado o formulário de sistematização de coleta de dados (apêndice A). Para os pacientes que participaram da pesquisa até outubro de 2018 este formulário foi aplicado através de ligação telefônica ou nova consulta médica.

A coleta de dados clínicos e revisão histopatológica de amostras já coletadas e arquivadas no laboratório de patologia Infolaudo compreendeu o período de novembro de 2017 a outubro de 2018.

Foi realizada a EDA e a retirada de fragmentos para as biópsias, com obtenção mínima de 5 amostras, sendo pelo menos 2 biópsias do antro, 2 do corpo e 1 da incisura angular (Sistema Sydney atualizado = Figura 3); nos casos em que o aspecto endoscópico apontava para alterações sugestivas de atrofia ou metaplasia intestinal mais avançadas, mais fragmentos poderiam ser retirados a critério do endoscopista e armazenados no frasco correspondente a topografia biopsiada.



Fonte: Dixon et al. (1996)

Figura 3 – Representação esquemática dos locais de biópsia recomendados.

Um espécime cada deve ser obtido da curvatura menor (A1) e maior (A2) do antro, ambas a 2 a 3 cm do piloro; da curvatura menor do corpo cerca de 4 cm proximal a incisura angular (B1); da porção média da curvatura maior do corpo, aproximadamente 8 cm da cárdia (B2); e um da incisura angular (IA).

As amostras foram armazenadas em 3 frascos separados e identificados, e, posteriormente, analisadas no Laboratório Infolaud. Os dados foram obtidos a partir do laudo histopatológico das biópsias e, a partir, dessas informações foi montado um banco de dados para análise estatística, podendo ser acessados somente para compor esta pesquisa.

3.5 INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS

Os fragmentos de biópsia de cada local (corpo, incisura e antro) foram separados em 3 frascos (frasco 1 = antro, frasco 2 = corpo, frasco 3 = incisura angular) e imediatamente fixados com formalina 10%. Todos os fragmentos de cada paciente foram examinados pelo mesmo patologista sem influência de sua história clínica. Os achados histológicos foram registrados em uma tabela de acordo com a graduação do sistema de Sydney (0=nenhum, 1=discreta, 2=moderada e 3=intensa) com uma descrição adicional dos achados patológicos (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação dos achados histológicos avaliados pelo patologista

<i>Helicobacter pylori</i>	Negativo Positivo
Gastrite (grau de atividade)	Ausente (grau 0) Gastrite crônica grau 1 Gastrite crônica grau 2 Gastrite crônica grau 3 Variáveis não graduadas
Metaplasia intestinal	Ausente (grau 0) Positivo completa discreta Positivo completa moderada Positivo completa intensa Positivo incompleta discreta Positivo incompleta moderada Positivo incompleta intensa
Atrofia	Ausente Presente, discreta Presente, moderada Presente, intensa
Displasia	Ausente Positivo baixo grau intestinal Positivo alto grau intestinal

O diagnóstico da gastrite foi determinado de acordo com os achados histológicos. A atrofia gástrica e a metaplasia intestinal foram avaliadas conforme o sistema de escore OLGA e OLGIM e foram separadas em 2 resultados, o primeiro incluindo a biópsia da incisura gástrica no escore e, o segundo excluindo-a. Quando a biópsia da incisura angular foi

considerada, ela foi analisada em conjunto com os dois fragmentos da biópsia do antro para a definição da porcentagem das lesões metaplásicas atróficas e, conseqüentemente, fornecer o resultado do grau na classificação OLGA e OLGIM conforme Figuras 1 e 2.

Ainda em relação aos sistemas de estadiamento OLGA e OLGIM os pacientes foram classificados em graus de risco para malignidade, no caso, câncer gástrico, sendo baixo risco (estágios 0, I e II) e alto risco (estágios III e IV). A presença de *H. pylori* foi avaliada ao corar a amostra de tecido com hematoxilina-eosina e Giemsa.

Os laudos das biópsias foram importados para o Microsoft Excel® e a análise estatística foi realizada mediante organização dos dados coletados de 350 pacientes, que classificou as biópsias pelo estadiamento OLGA e OLGIM levando em consideração o resultado da amostra da incisura angular (corpo + antro + incisura = CAI) e outro sem esse dado (corpo + antro = CA). Desse banco de dados também foram utilizadas as informações relativas à identificação do paciente, como data de nascimento, idade, sexo e o resultado do laudo histopatológico da biópsia endoscópica (gastrite, atrofia, metaplasia intestinal, displasia, *Helicobacter pylori*), com e sem a biópsia da incisura gástrica, identificando ainda quais os achados que não teriam sido verificados se uma biópsia não tivesse sido realizada na incisura angular (achados exclusivos da incisura angular).

Para a correlação dos achados histológicos (corpo, antro e incisura) com características clínicas (obesidade, história mórbida pregressa, história mórbida familiar de câncer gástrico, medicamentos de uso crônico, etilismo e tabagismo) e epidemiológicas (sexo, idade e área de residência) foi elaborada uma ficha questionário (Apêndice A) com estes dados que foram adicionados ao banco de dados de forma numérica e submetidos à análise estatística.

A graduação de obesidade foi baseada na classificação internacional da obesidade segundo o índice de massa corporal (IMC) e risco de doença (Organização Mundial da Saúde) que divide a adiposidade em graus ou classes.

A graduação do consumo de bebida alcóolica foi baseada nas três primeiras perguntas do questionário desenvolvido pela Organização Mundial da Saúde, conhecido como AUDIT (Teste de identificação de desordens devido ao uso de álcool).

A história mórbida pregressa abordou as seguintes condições clínicas: história prévia de infecção por *Helicobacter pylori* tratada, história de pólipos gástricos, anemia perniciosa, gastrite crônica, úlcera péptica, hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e dislipidemia. Já os medicamentos de uso crônico avaliados foram: ácido acetil salicílico (AAS), metformina e inibidores de bomba de prótons (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol, rabeprazol e dexlansoprazol).

Os dados epidemiológicos estudados foram: sexo (feminino e masculino), idade (faixas etárias 18 à 20 anos, 21 à 30 anos, 31 à 40 anos, 41 à 50 anos, 51 à 60 anos, 61 à 70 anos, 71 à 80 anos e 81 anos ou mais) e área de residência (rural ou urbana).

Para a correlação da infecção por *Helicobacter pylori* com o estadiamento OLGA/OLGIM os pacientes foram classificados em positivos ou negativos para a infecção e grau 0, I, II, III e IV nos protocolos OLGA/OLGIM.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada utilizando medidas descritivas (frequências, porcentagens, média, desvio padrão, intervalo de confiança de 95%). A comparação entre os ranks foi feita pelo teste de Kruskal-Wallis ou Wilcoxon. Para analisar a relação entre as frequências foi utilizado o teste exato de Fisher bilateral. O score de Wilson com correção de continuidade foi aplicado ao intervalo de confiança (Newcombe, 1998). Em todas as análises foi considerado significativo o valor de $p < 0,05$. O software utilizado para realização das análises foi o *ActionStat*, Versão 3.6.

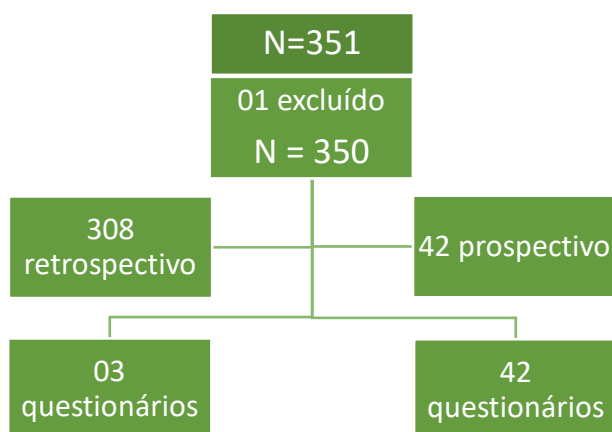
3.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O estudo obedeceu aos preceitos éticos do Conselho Nacional de Saúde (CNS), incluídos na resolução n. 466/2012 (autonomia, beneficência, não maleficência, justiça e equidade). Foi submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa-CEP da instituição sob o número: 73623517.5.0000.0120 e os dados foram coletados após liberação do Parecer Consubstanciado, aprovado pelo Parecer nº. 3.917.060 (Anexo 1).

Os pacientes foram abordados durante consulta médica, momento no qual foi explicado e fornecido o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE (Apêndice B) para participação na pesquisa, ou antes do exame de endoscopia digestiva alta quando o paciente não era paciente da Gastroclínica Itajaí. Foi explicado que, devido a sua condição de saúde prévia sintomática, ele já teria indicação de realizar uma endoscopia digestiva alta independente da sua participação nesse estudo. Foi explicada que a sua contribuição na pesquisa inclui o fornecimento de dados relativos ao laudo do exame anatomopatológico e aos dados clínicos do questionário quando aplicado. Também foi explanado que utilizaremos os dados dos laudos para estratificar e analisar os riscos de as lesões existentes evoluírem para um possível carcinoma gástrico.

4 RESULTADOS

Foram coletados dados de 351 pacientes, onde após a aplicação dos critérios de inclusão um paciente foi excluído da amostra por apresentar idade inferior a 18 anos. Dos 350 pacientes estudados, 308 eram do grupo retrospectivo e 42 pacientes do grupo prospectivo. Dos dois grupos apenas 45 pacientes tiveram o questionário respondido (apêndice A), representando todos os 42 pacientes do grupo prospectivo e 3 do retrospectivo (Organograma 01).



Organograma 01- constituição da amostra.

A distribuição por gênero da amostra quando avaliada em conjunto (retrospectivo e prospectivo) foi a seguinte: 184 pacientes do sexo feminino e 166 do sexo masculino. A idade mediana foi de 54,75 anos (18 – 84 anos). Já a divisão por faixa etária teve a maior parte (177/350 – 50,57%) constituída por pacientes idosos (>60anos), conforme a Tabela 02.

Tabela 02 - Distribuição da amostra por gênero e faixa etária

Gênero	N (%)
Feminino	184 (52,57)
Masculino	166 (47,43)
Faixa Etária	N (%)
18 – 20anos	5 (1,43)
21 – 30anos	19 (5,43)
31 – 40anos	36 (10,23)
41 – 50anos	42 (12)
51 – 60anos	71 (20,28)
61 – 70anos	110 (31,43)
71 – 80anos	57 (16,3)
81anos ou mais	10 (2,9)

Dos 45 pacientes que responderam ao questionário referente as características clínicas, a maior parte (34) não apresentava obesidade (IMC < 30), 7 pacientes apresentavam obesidade grau 1 (IMC 30-34,99) e 4 pacientes apresentavam obesidade grau 2 (IMC 35-39,99). Nenhum paciente apresentava obesidade mórbida (IMC ≥ 40). Em relação a história mórbida progressiva, 19 pacientes tinham história prévia de erradicação de *Helicobacter pylori*, 6 pacientes com hipertensão arterial sistêmica, 5 pacientes com dislipidemia, 4 pacientes com gastrite crônica, 2 pacientes com história prévia de úlcera péptica, 1 paciente com diabetes mellitus, 1 paciente com história de pólipos gástricos e nenhum paciente com anemia perniciosa. Quanto a história mórbida familiar, 31 pacientes não apresentavam história de câncer gástrico na família, 7 tinham história dos pais, 3 dos tios, 2 dos avós e 2 dos irmãos. Quanto ao uso de medicamentos, 28 não faziam uso, 8 faziam uso de AAS, 6 de metformina e 3 de IBP. Em relação a história atual de tabagismo, 44 não fumavam e 1 paciente fumava diariamente. Já a história de tabaco no passado foi composta por 29 pacientes que nunca fumaram e 16 pacientes que já fumaram. Todos os pacientes que fumavam ou que fumaram no passado apresentavam consumo diário de tabaco. Em relação ao consumo de álcool, 13 pacientes não faziam uso e 32 pacientes consumiam álcool, sendo 8 pacientes 1 ou menos de 1 vez ao mês, 10 pacientes 2 a 4 vezes ao mês, 7 pacientes 2 a 3 vezes por semana e 7 pacientes 4 ou mais vezes por semana. Devido à dificuldade de acesso aos pacientes do grupo retrospectivo e baixa taxa de realização de exames durante a pandemia, houve limitação na recuperação dos dados clínicos e demográficos conforme previsto. Todos estes dados, assim como o número de cigarros e de doses diárias de álcool estão apresentados na Tabela 03.

Tabela 03 - Características clínicas dos pacientes que responderam ao questionário (n=45)

Índice de Massa Corpórea IMC	N (%)
< 18,5	0 (0)
18,5 – 24,9	10 (22,2)
25 – 29,9	24 (53,4)
30 – 34,9	7 (15,6)
35 – 39,9	4 (8,8)
>40	0 (0)
História Mórbida Progressiva	
Nenhuma	7 (15,5)
Sim	38 (84,5)
História Familiar de Câncer Gástrico	
Não	31 (68,9)
Sim	14 (31,1)
Uso de medicamentos	
Não faz uso	28 (62,2)
Sim	19 (37,8)

Uso atual de tabaco	
De jeito nenhum	44 (97,8)
Diariamente	1 (2,2)
Uso de tabaco no passado	
Não	29 (64,5)
Sim	16 (35,5)
Consumo diário de tabaco no presente e passado	
0	29 (64,5)
5 - 9	0 (0)
10 - 14	3 (6,7)
15 - 24	10 (22,2)
≥ 25	3 (6,6)
Consumo frequente de álcool	
Nenhum	13 (28,9)
Sim	32 (71,1)
Doses de álcool	
1 - 2	34 (75,6)
3 - 4	10 (22,2)
5 - 6	1 (2,2)
7 - 9	0 (0)
10 ou >	0 (0)

Em relação aos estágios OLGA/OLGIM quando realizada ou não biópsia da incisura angular foram encontrados 230 pacientes OLGA estágio 0 biopsiando corpo + antro (CA) e 223 pacientes estágio 0 biopsiando corpo + antro + incisura (CAI), já para o estágio I foram encontrados 48 pacientes com biópsias de CA e 52 CAI, para estágio II 48 pacientes com biópsias de CA e 49 CAI, para o estágio III 14 pacientes com biópsias de CA e 14 CAI, e para o estágio IV 10 pacientes com biópsias de CA e 12 CAI. Quando avaliado o sistema OLGIM, foram encontrados 225 pacientes estágio 0 biopsiando CA e 217 CAI, já para o estágio I foram encontrados 41 pacientes com biópsias de CA e 44 CAI, para estágio II 57 pacientes com biópsias de CA e 59 CAI, para o estágio III 18 pacientes com biópsias de CA e 20 CAI, e para o estágio IV 9 pacientes com biópsias de CA e 10 CAI (Figura 4).

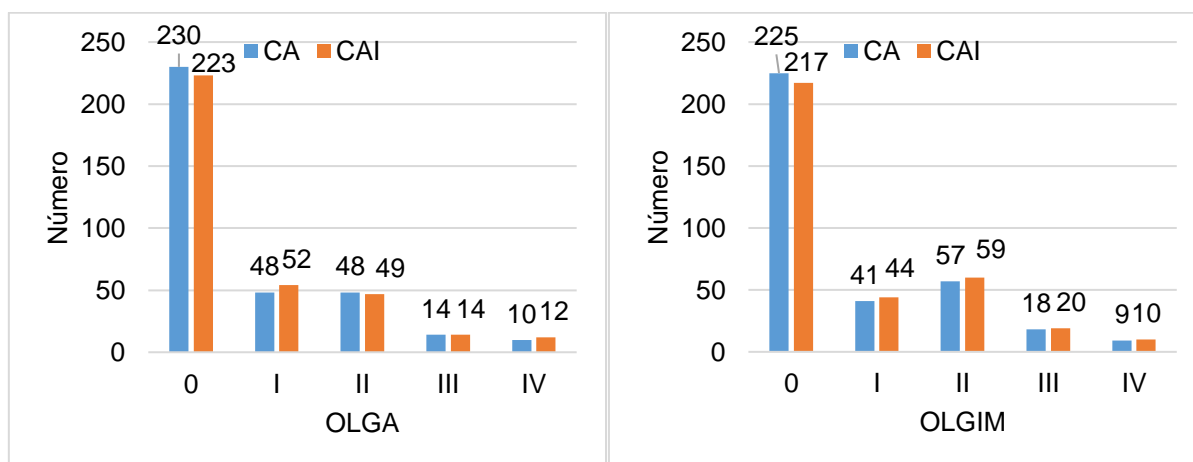


Figura 4 – Distribuição dos pacientes em estágios OLGA e OLGIM de acordo com o protocolo de biópsias.

Ao avaliar-se os 230 pacientes OLGA estágio 0 com biópsias apenas do corpo e antro (CA) quando acrescentada a análise da biópsia da incisura (CAI) 223 permaneceram no estágio 0 (93,9 a 98,5%), 6 pacientes mudaram para estágio I (1,2 a 5,6%) e 1 paciente mudou para estágio II (0,08 a 2,5%). Já os 48 pacientes estágio I com biópsias de CA, 46 permaneceram estágio I (86 a 98,8%), 1 paciente mudou para estágio II (0,4 a 10,9%) e 1 paciente mudou para estágio III (0,4 a 10,9%) quando acrescentada a análise da biópsia da incisura (CAI). Nos 48 pacientes estágio II quando acrescentada a análise da biópsia da incisura 47 pacientes permaneceram estágio II (89,1 a 99,6%) e 1 paciente evoluiu para estágio III (0,4 a 10,9%). Nos 14 pacientes estágio III quando acrescentada a análise da biópsia da incisura 12 pacientes permaneceram estágio III (60,1 a 95,9%) e 2 pacientes evoluíram para estágio IV (4,1 a 39,9%). E nos 10 pacientes estágio IV ao acrescentar-se a análise da biópsia da incisura não foi encontrada alteração de estágio (Tabela 04).

Tabela 04 – Porcentagem de troca de Estágio OLGA com adição da análise da biópsia da incisura

OLGA	CAI	OLGA CA				
		0	I	II	III	IV
		n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)
0		223 (97,0) IC (93,9-98,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
I		6 (2,6) IC (1,2-5,6)	46 (95,8) IC (86,0-98,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
II		1 (0,4) IC (0,08-2,5)	1 (2,1) IC (0,4-10,9)	47 (97,9) IC (89,1-99,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
III		0 (0,0)	1 (2,1) IC (0,4-10,9)	1 (2,1) IC (0,4-10,9)	12 (85,7) IC (60,1-95,9)	0 (0,0)
IV		0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (14,3) IC (4,1-39,9)	10 (100,0)

IC(95) - intervalo de confiança, score de Wilson com correção de continuidade.

(CA) corpo + antro; (CAI) corpo + antro + incisura

Já em relação aos 225 pacientes OLGIM estágio 0 com biópsias apenas do corpo e antro (CA) quando acrescentada a análise da biópsia da incisura (CAI) 217 permaneceram no estágio 0 (93,9 a 98,5%), 5 pacientes mudaram para estágio I (0,9 a 5,1%) e 3 pacientes mudaram para estágio II (0,5 a 3,8%). Os 41 pacientes estágio I com biópsias de CA, 39 permaneceram estágio I (83,8 a 98,6%), 1 paciente mudou para estágio II (0,4 a 12,6%) e 1 paciente mudou para estágio III (0,4 a 12,6%) quando acrescentada a análise da biópsia da incisura (CAI). Nos 57 pacientes estágio II quando acrescentada a análise da biópsia da incisura 55 pacientes permaneceram estágio II (88,1 a 99%) e 2 pacientes evoluíram para estágio III (1 a 11,9%). Nos 18 pacientes estágio III quando acrescentada a análise da biópsia da incisura 17 pacientes permaneceram estágio III (74,2 a 99%) e 1 paciente evoluiu para

estágio IV (1 a 25,7%). E nos 9 pacientes estágio IV ao acrescentar-se a análise da biópsia da incisura não foi encontrada alteração de estágio (Tabela 05).

Tabela 05 – Porcentagem de troca de Estágio OLGIM com adição da análise da biópsia da incisura

OLGIM CAI	OLGIM CA				
	0	I	II	III	IV
	n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)	n (%) IC(95%)
0	217 (96,4) IC (93,1-98,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
I	5 (2,2) IC (0,9-5,1)	39 (95,1) IC (83,8-98,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
II	3 (1,3) IC (0,5-3,8)	1 (2,4) IC (0,4-12,6)	55 (96,5) IC (88,1-99,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
III	0 (0,0)	1 (2,4) IC (0,4-12,6)	2 (3,5) IC (1,0-11,9)	17 (94,4) IC (74,2-99,0)	0 (0,0)
IV	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (5,6) IC (1,0-25,7)	9 (100,0)

IC(95) - intervalo de confiança, score de Wilson com correção de continuidade.

(CA) corpo + antro; (CAI) corpo + antro + incisura

Ao compararmos os protocolos de biópsias CA com CAI em relação aos estágios OLGA e OLGIM em toda população estudada, observamos uma diminuição significativa no número de pacientes nos estágios mais avançados quando aplicado o protocolo de biópsia restrito ao corpo e antro, tanto no sistema OLGA (p 0,008) como no sistema OLGIM (p 0,002) (Tabela 06).

Tabela 06 – Estágios OLGA e OLGIM com e sem biópsia da incisura angular (n = 350)

SISTEMA	Escores	PROTOCOLO DE BIÓPSIA				WILCOXON p
		CAI		CA		
		n	(%)	n	(%)	
OLGA	0	223	(63,7)	230	(65,7)	0,008
	1	54	(15,4)	48	(13,7)	
	2	47	(13,4)	48	(13,7)	
	3	14	(4,0)	14	(4,0)	
	4	12	(3,4)	10	(2,9)	
OLGIM	0	217	(62,0)	225	(64,3)	0,002
	1	44	(12,6)	41	(11,7)	
	2	60	(17,1)	57	(16,3)	
	3	19	(5,4)	18	(5,1)	
	4	10	(2,9)	9	(2,6)	

(CA) corpo + antro; (CAI) corpo + antro + incisura

No entanto, o número de pacientes diagnosticados nos estágios de risco mais elevado (III e IV) não teve alteração significativa de acordo com o protocolo de biópsia aplicado tanto na avaliação em relação à atrofia (OLGA) quanto na avaliação em relação à metaplasia intestinal (OLGIM) (OLGA CA vs CAI, 24 vs 26, respectivamente, p 0,783; OLGIM CA vs CAI, 27 vs 29, respectivamente, p 0,999). Também não foi encontrada diferença significativa nos estágios de menor risco (0, I e II) (OLGA CA vs CAI, 326 vs 324, respectivamente, p 0,794; OLGIM CA vs CAI, 323 vs 321, respectivamente, p 0,858) (Tabela 07).

Tabela 07 – Distribuição de pacientes nos estágios OLGA e OLGIM com e sem biópsia da incisura angular x agrupamento por estágio

Estágios	OLGA			OLGIM		
	CA	CAI	p*	CA	CAI	p*
0+I+II	326	324	0,794	323	321	0,858
II+III+IV	72	73	0,941	84	89	0,994
III+IV	24	26	0,783	27	29	0,999

* Teste Exato de Fisher – Bilateral, (CA) corpo + antro; (CAI) corpo + antro + incisura

Em relação às classificações OLGA e OLGIM, analisamos qual teria maior capacidade de prever alterações histopatológicas mais avançadas (atrofia e metaplasia). Desta forma, na comparação dos dois sistemas com o protocolo padrão de biópsia, também não encontramos diferença significativa entre os estágios moderados a severos (II, III e IV) de OLGA vs OLGIM quando aplicado o protocolo CAI de biópsia (OLGA vs OLGIM, 73 vs 89, respectivamente, p 0,630) (Tabela 08).

Tabela 08 – Distribuição de pacientes nos estágios OLGA e OLGIM utilizando o protocolo padrão CAI e agrupando por estágio

Estágios	CAI		p*
	OLGA	OLGIM	
0+I+II	324	321	0,264
II+III+IV	73	89	0,630
III+IV	26	29	0,419

* Teste Exato de Fisher – Bilateral, (CAI) corpo + antro + incisura

Dos 350 pacientes estudados, 87 (24,85%) tiveram uma ou mais biópsias (corpo, antro ou incisura) positivas para infecção por *Helicobacter pylori*. Ao correlacionar a infecção por *Helicobacter pylori* com o estadiamento OLGA / OLGIM o estágio 0 foi o que apresentou maior número de pacientes infectados. Dos 263 pacientes sem a infecção pela bactéria, a maior parte também estava nos estágios 0 de OLGA / OLGIM (Tabela 09).

Tabela 09 - Distribuição da presença de *Helicobacter pylori* de acordo estadiamento OLGA / OLGIM

	ESTÁGIO				
	0	I	II	III	IV
<i>H pylori</i> negativo					
OLGA CA	168	39	43	8	5
OLGA CAI	164	41	43	9	6
OLGIM CA	164	34	46	13	6
OLGIM CAI	159	35	49	13	7
<i>H pylori</i> positivo					
OLGA CA	59	9	5	6	5
OLGA CAI	59	13	4	5	6
OLGIM CA	58	7	11	5	3
OLGIM CAI	58	9	11	6	3

(CA) corpo + antro; (CAI) corpo + antro + incisura

Quando separados por faixa etária, os pacientes dos estágios III e IV de OLGA / OLGIM apresentaram idade superior à 50 anos (Tabelas 10 e 11).

Tabela 10 - Correlação *Helicobacter pylori* positivo com estadiamento OLGA e faixa etária

	ESTÁGIO OLGA (CAI)				
	0	I	II	III	IV
Faixa Etária					
18 – 20 anos	1	0	0	0	0
21 – 30 anos	9	0	0	0	0
31 – 40 anos	10	1	0	0	0
41 – 50 anos	7	0	1	0	0
51 – 60 anos	15	2	0	1	3
61 – 70 anos	15	2	2	2	1
71 – 80 anos	3	4	2	1	0
81 ou mais	2	0	0	2	1

(CAI) corpo + antro + incisura

Tabela 11 - Correlação *Helicobacter pylori* positivo com estadiamento OLGIM e faixa etária

	ESTÁGIO OLGIM (CAI)				
	0	I	II	III	IV
Faixa Etária					
18 – 20 anos	1	0	0	0	0
21 – 30 anos	9	0	0	0	0
31 – 40 anos	10	1	0	0	0
41 – 50 anos	7	0	1	0	0
51 – 60 anos	12	3	2	2	2
61 – 70 anos	14	3	3	1	1
71 – 80 anos	4	2	3	1	0
81 ou mais	1	0	2	2	0

(CAI) corpo + antro + incisura

A prevalência dos achados histológicos (atrofia gástrica, metaplasia intestinal, displasia e colonização por *H. Pylori*) identificados por região gástrica (antro, incisura angular e corpo) pode ser observada na Tabela 12. Ao estratificarmos os graus de atrofia ($p=0,2659$) e metaplasia intestinal ($p=0,9529$) por região biopsiada não foi possível encontrar diferença significativa entre os sítios de biópsia.

Tabela 12 - Distribuição dos achados histopatológicos por região biopsiada

	ANTRO	INCISURA ANGULAR	CORPO
<i>Helicobacter pylori</i>			
Negativo	274	281	283
Positivo	76	69	67
Gastrite			
Ausente	21	58	79
Crônica grau 1	227	198	188
Crônica grau 2	85	79	64
Crônica grau 3	7	6	8
Alterações reacionais discretas	4	7	3
Alterações reacionais inespecíficas	3	1	4
Discreta dilatação de glândulas fúndicas	0	0	1
Discreto edema	3	1	3
Metaplasia⁺			
Ausente	239	283	299
Positivo completa	89	54	40
Positivo incompleta	22	13	11
Atrofia*			
Ausente	240	276	296
Presente, discreta	46	33	16
Presente, moderada	55	32	29
Presente, intensa	9	9	9
Displasia			
Ausente	348	348	349
Positivo baixo grau intestinal	2	2	1
Positivo alto grau intestinal	0	0	0

+Teste exato de Fisher Bilateral (p=0,9529)

* Teste exato de Fisher Bilateral (p=0,2659)

Quando comparada a distribuição de achados (*H. pylori*, gastrite, metaplasia intestinal e atrofia) de qualquer grau nos três locais de biópsia (antro, incisura angular e corpo), a região do antro foi o sítio que apresentou significativamente maior número de alterações, exceto para a positividade da infecção por *H. pylori* (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos achados por região biopsiada

Parâmetros	Antro (A)	Incisura angular (IA)	Corpo (C)	Teste exato de Fisher - p		
	n (%)	n (%)	n (%)	A x IA	A x C	IA x C
H. pylori						
Negativo	274 (78,3)	281 (80,3)	283 (80,9)	0,576	0,453	0,924
Positivo	76 (21,7)	69 (19,7)	67 (19,1)			
Gastrite						
Ausente	21 (6,0)	58 (16,6)	79 (22,6)	0,000	0,00	0,056
Presente	329 (94,0)	292 (83,4)	271 (77,4)			
Metaplasia						
Ausente	239 (68,3)	283 (80,9)	299 (85,4)	0,000	0,000	0,129
Presente	111 (31,7)	67 (19,1)	51 (14,6)			
Atrofia						
Ausente	240 (68,6)	276 (78,9)	296 (84,6)	0,003	0,000	0,063
Presente	110 (31,4)	74 (21,1)	54 (15,4)			

(A) Antro; (IA) Incisura angular; (C) Corpo

Os achados exclusivos da biópsia da incisura angular estão listados na Tabela 14. Os 7 casos de atrofia que teriam sido perdidos se uma biópsia da incisura não tivesse sido realizada, mostraram apenas alterações em estágios leves a moderados. Já em relação à metaplasia intestinal, teriam sido perdidos 7 casos de metaplasia completa e 1 caso de metaplasia incompleta. E em relação à displasia, 2 pacientes não teriam diagnosticado displasia de baixo grau.

Tabela 14 - Achados exclusivos da incisura angular

Gastrite (qualquer grau)	3
<i>Helicobacter pylori</i>	3
Atrofia discreta	5
Atrofia moderada	2
Metaplasia intestinal completa	7
Metaplasia intestinal incompleta	1
Displasia intestinal baixo grau	2

Além disso, quando comparado os escores de atrofia e metaplasia intestinal no antro e na incisura angular, em 10 e 11 casos os achados de atrofia e metaplasia intestinal respectivamente foram exclusivos da incisura (excluindo avaliação do corpo). Por outro lado, 52 (15%) casos de atrofia e 56 (16%) casos de metaplasia intestinal foram mais intensos no antro do que na incisura. As discrepâncias dos escores de atrofia gástrica e metaplasia intestinal entre antro e incisura angular são mostradas na Figura 5.

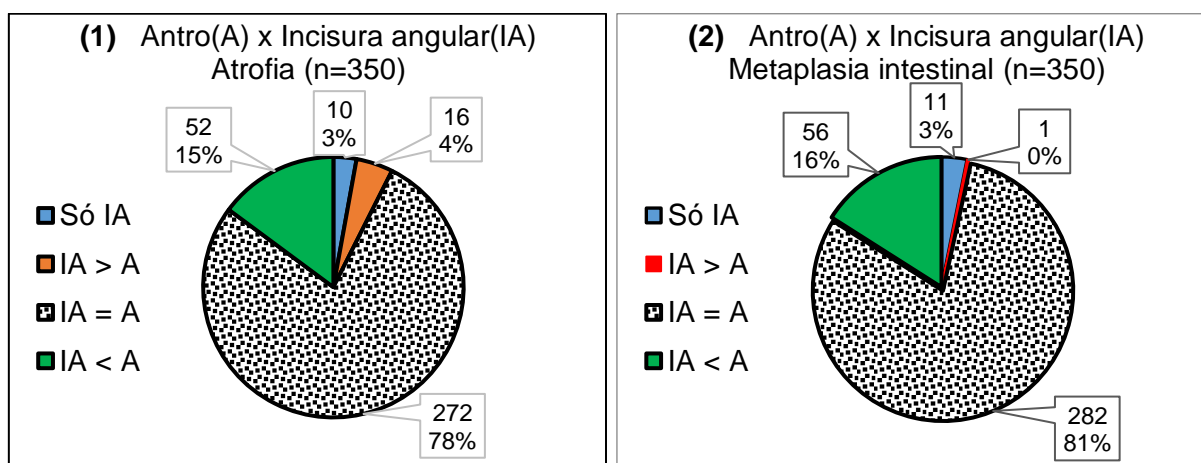


Figura 5 – Distribuição da discrepância dos casos de atrofia gástrica (1) e metaplasia intestinal (2) no antro comparado com a incisura angular (n=350).

Não foi possível fazer correlação entre os fatores de risco para desenvolvimento do câncer gástrico com os achados histológicos devido à baixa prevalência dos mesmos e a casuística ter resultado em uma amostra bastante limitada.

5 DISCUSSÃO

A classificação das alterações gástricas pré-malignas obedece a critérios específicos definidos por Dixon et al. (1996) no Sistema Sydney atualizado, onde a gastrite crônica pode ser dividida em atrófica e não atrófica, utilizando da avaliação histológica de 5 fragmentos da mucosa (dois no antro e dois no corpo, em ambas as curvaturas maior e menor, e um na incisura angular), obtidos durante uma endoscopia digestiva alta. Ainda neste mesmo estudo, foi definido que graus máximos de atrofia e metaplasia intestinal são consistentemente encontrados na região da incisura angular, o qual também é o local mais provável para revelar displasia. No entanto, em nosso estudo mostramos que a inclusão da análise da biópsia da incisura angular não altera o sistema de classificação, visto que as alterações histológicas de gastrite crônica ($p=0,0001$), atrofia ($p=0,0000$) e metaplasia intestinal ($p=0,0000$) foram significativamente mais prevalentes no antro gástrico. E ainda, quando estratificado os graus de atrofia ($p=0,2659$) e metaplasia intestinal ($p=0,9529$) por região biopsiada, não foi possível encontrar diferença significativa entre os sítios de biópsia.

Por outro lado, no recente estudo de Zhang et al. (2019), o grau de atrofia e metaplasia intestinal foi avaliado individualmente em cinco sítios de biópsia (incisura angular e curvaturas maior e menor do corpo e antro) em pacientes dispépticos sem diagnóstico de câncer, onde o grau 1 de atrofia e metaplasia intestinal foi mais identificado na pequena curvatura do antro, e os graus 2 e 3 foram mais identificados na incisura angular. Resultados idênticos foram observados em outro estudo que levou em consideração apenas três sítios de biópsia (antro, corpo e incisura angular), onde as alterações mais graves (escore 3) de atrofia ($p<0,05$) e metaplasia intestinal ($p<0,01$) foram mais frequentemente observadas na mucosa da incisura angular do que no antro e corpo (Isajevs et al. 2014). Já no estudo por Varbanova et al. (2016) de semelhante metodologia à esta pesquisa, o número absoluto de pacientes com condições pré-neoplásicas de qualquer grau também não variou significativamente nos três locais de biópsia, assim como os nossos resultados.

Agora, quando avaliados apenas pacientes com diagnóstico prévio de lesões pré-neoplásicas ou adenocarcinoma, apenas os graus moderado e grave de metaplasia intestinal apresentaram maior proporção na incisura angular do que no antro ($p = 0,04$) (Kim et al. 2017). Logo, subentende-se que quanto mais inicial o processo pré-neoplásico gástrico, mais provavelmente se identificarão estas alterações de atrofia e metaplasia intestinal exclusivamente na incisura angular ou em estágio mais avançado neste sítio, por se tratar do local primário destas alterações. Já em estágios mais avançados de evolução pré-neoplásica ou

neoplásica, a atrofia e metaplasia intestinal podem ser facilmente encontradas nos demais sítios de biópsias. Acreditamos que por este motivo encontramos uma diminuição significativa na média dos estágios OLGA (CAI $0,68 \pm 1,07$ vs CA $0,65 \pm 1,04$; $p 0,008$) e OLGIM (CAI $0,75 \pm 1,09$ vs CA $0,70 \pm 1,07$; $p 0,002$) quando aplicado o protocolo de biópsia restrito ao corpo e antro, onde o estágio 0 apresentou maior alteração evolutiva de classificação quando acrescentada a avaliação da biópsia da incisura angular tanto no sistema OLGA quanto no OLGIM.

Os achados que teriam sido perdidos se a biópsia da incisura angular não fosse realizada estão em conformidade com o estudo publicado por Eriksson et al. (2005), sendo nele encontrado exclusivamente na incisura angular 5,9% de pacientes com metaplasia intestinal (versus 2,28% neste), 1,3% de atrofia gástrica (versus 2,0% neste) e 0,4% de infecção por *H. pylori* (versus 0,85% neste).

Percebe-se, portanto, que os resultados de estudos sobre o valor das biópsias da incisura angular são contraditórios, onde na primeira diretriz europeia - MAPS (Management of precancerous conditions and lesions in the stomach) por Dinis-Ribeiro et al. (2012), foi sugerido que a biópsia de rotina da incisura angular forneceria pouca informação clínica adicional em caso de normalidade aparente ao exame macroscópico. Neste primeiro momento foi recomendado que biópsias de pelo menos dois locais topográficos (do antro e do corpo, na curvatura maior e menor de cada um) deveriam ser colhidas e claramente rotuladas em dois frascos distintos e biópsias adicionais de lesões suspeitas deveriam ser realizadas em frascos separados (Dinis-Ribeiro et al. 2012).

No entanto, na última atualização desta diretriz em 2019, as estratégias para estratificar o risco de câncer gástrico foram fortemente encorajadas, sendo os sistemas de estadiamento OLGA e OLGIM os principais instrumentos de avaliação de risco e ambos incluem a avaliação da incisura angular, que é pontuada juntamente com o antro (Rugge et al. 2008). Portanto agora recomenda-se realizar uma biópsia da incisura angular somente quando o estadiamento do risco de câncer gástrico for considerado, seguindo desta forma o protocolo de Sydney modificado empregado nos sistemas de estadiamento OLGA e OLGIM (Pimentel-Nunes et al. 2019). As mesmas recomendações são aplicadas no Consenso Global de Kyoto sobre gastrite por *Helicobacter pylori* publicado em 2015 e na recente diretriz da Associação Americana de Gastroenterologia publicada em 2021 (Sugano et al. 2015; Shah et al. 2021).

Neste sentido, em nossa pesquisa, a exclusão da análise da biópsia da incisura angular rebaixou o estadiamento em 12 pacientes (3,42%) pelo sistema OLGA, e em 13 pacientes (3,74%) pelo sistema OLGIM. Já no estudo realizado por Isajevs et al. (2014), os sistemas

OLGA e OLGIM foram rebaixados em 18% e 4% dos pacientes, respectivamente, quando avaliados sem biópsia da incisura angular. Além disso, 35% e 30% dos pacientes foram rebaixados dos estágios OLGA e OLGIM de alto risco (III e IV) para o de baixo risco (0, I e II), respectivamente, quando avaliados por meio de um protocolo sem biópsia angular. Em nosso estudo, o número de pacientes diagnosticados nos estágios de alto risco não teve alteração significativa de acordo com o protocolo de biópsia aplicado tanto no sistema OLGA como no OLGIM, onde somente 2 pacientes (0,57%) teriam seu estadiamento alterado em ambos os sistemas de classificação, refletindo tratar-se de uma população de baixo risco para câncer gástrico, apesar de estar em região de moderado risco.

Na publicação realizada por Varbanova et al. (2016), o número absoluto de pacientes diagnosticados como alto risco pelos sistemas OLGA e OLGIM não se alterou significativamente dependendo do protocolo de biópsia aplicado (OLGA: CAI vs CA, 15 vs 13, respectivamente; OLGIM: CAI vs CA, 7 vs 4, respectivamente). Neste mesmo estudo, o protocolo padrão de OLGA gerou significativamente mais estágios moderados a avançados do que o protocolo OLGIM, sendo 34 pacientes pelo protocolo OLGA, e 17 pacientes com o protocolo OLGIM. Em contrapartida, o nosso estudo não apresentou diferença entre o número de pacientes em estágios de alto risco em ambos os protocolos (OLGA: 26/350 – 7,42%; OLGIM: 29/350 – 8,28%) quando comparados com o número de pacientes nos estágios de baixo risco. Por outro lado, ao compararmos nossos dados com áreas de alto risco para câncer gástrico, encontramos resultados semelhantes como os encontrados no estudo iraniano por Mansour-Ghanaei et al. (2022), que avaliou 345 pacientes, onde 4,3% e 4% dos pacientes apresentavam estágio OLGA e OLGIM de alto risco, respectivamente.

Quach et al. (2013) avaliaram as associações entre os achados endoscópicos sugestivos de atrofia gástrica e metaplasia intestinal extensa com as análises histopatológicas dos estágios III e IV dos sistemas OLGA e OLGIM em 280 pacientes com dispepsia funcional, onde os estágios III e IV de OLGA e OLGIM foram mais categorizados em pacientes com atrofia gástrica endoscópica moderada a grave e, assim concluíram, que a avaliação da gravidade da atrofia gástrica por endoscopia ajuda a monitorar e prevenir o câncer gástrico. No entanto, existe muita controvérsia entre estes dois métodos de estadiamento, e esta diferença se deve principalmente à maior eficácia diagnóstica do OLGA nos estágios iniciais da gastrite atrófica que não podem ser detectados pelo OLGIM (Mansour-Ghanaei et al. 2022). Isto traduz-se na prática clínica na inclusão da biópsia da incisura angular nos pacientes com achados endoscópicos discretos de atrofia ou com endoscopia normal, sendo esta conduta reforçada pelos resultados encontrados por de Vries et al. (2010), onde ao

considerar os locais de biópsias gástricas não direcionadas afetadas, a maior prevalência geral de diagnósticos pré-malignos estava presente em biópsias não direcionadas da incisura angular 86/221 (39%).

Em nosso trabalho, as lesões pré-malignas (atrofia e metaplasia intestinal) da mucosa gástrica apresentaram menor prevalência (117/350, 33,42% e 119/350, 34%, respectivamente) quando comparadas ao trabalho realizado na China (156/368, 42,39% e 161/368, 43,75%) (Zhang et al. 2019); e prevalência semelhante quando comparada ao trabalho realizado na Alemanha (atrofia + metaplasia intestinal; 79/213, 37%) (Varbanova et al. 2016). Porém, em uma recente revisão sistemática sobre a prevalência de lesões pré-malignas gástricas avançadas em países com incidência baixa/moderada de câncer gástrico (como o Brasil), a incidência de gastrite atrófica foi estimada em 7,3% (IC95%: 5,6-9,05) e da metaplasia intestinal em 7,7% (IC95%: 3,2-12,1) (Marques-Silva et al. 2014). Percebe-se, portanto, que nossos dados são superiores ao da estimativa para países de baixo/moderado risco, e quando comparados a áreas de alto risco para câncer gástrico como a China, nossos dados são inferiores. Devemos levar em consideração o grande tamanho do território nacional, além do papel crítico dos fatores ambientais na carcinogênese gástrica, onde neste sentido, nossos resultados vêm ao encontro dos dados publicados pelo INCA em 2020, em que a distribuição espacial do CG no Brasil apresentou maiores taxas nas regiões Norte e Sul.

Em relação à gastrite crônica, 322/350 (92%) dos pacientes apresentaram algum grau de gastrite (entre atrófica e não atrófica) em um dos sítios de biópsia, sendo este resultado superior ao estudo realizado na Alemanha (62,4%) e semelhante ao estudo realizado na China (100%) (Zhang et al. 2019; Varbanova et al. 2016).

A infecção por *H. pylori* foi presente em 87/350 (24,85%) dos pacientes, e sem diferença significativa ($p=0,6733$) entre os sítios de biópsia: 76/350 (21,71%) no antro, 69/350 (19,71%) na incisura gástrica e 67/350 (19,14%) no corpo. Quando comparamos ao estudo realizado na Lituânia por Isajevs et al. (2014), também não foi encontrada diferença na prevalência da infecção por HP entre os diferentes sítios de biópsia (antro 56,36%; incisura angular 55,53%; corpo 57,79%), porém a prevalência geral da infecção por HP foi maior (56,56%). Sugerimos que o motivo de nossa taxa de infecção por *H. pylori* ter sido menor tenha relação com o fato de a Gastroclínica ser uma clínica privada que atende pacientes com nível socioeconômico mais elevado e com melhores níveis de saneamento básico, além de não termos excluídos pacientes que já haviam erradicado a bactéria em outro momento.

Quando avaliada a relação entre infecção por *H. pylori* e estágios OLGA e OLGIM, não observamos associações significativas entre os estágios de baixo e alto risco com o status

de infecção por *H. pylori*, assim como no estudo realizado no Irã (HP vs OLGA $p=0,3$; HP vs OLGIM $p=0,5$) (Mansour-Ghanaei et al. 2022). Porém, neste mesmo estudo, quando correlacionado infecção positiva por HP com faixa etária e os estágios de alto risco (III e IV) dos protocolos OLGA e OLGIM, nenhum paciente apresentava idade inferior a 40 anos, dado este que vem ao encontro dos nossos resultados, onde todos pacientes de alto risco apresentavam idade superior a 50 anos, confirmando o que já foi descrito em estudos prévios, em que idade mais avançada é um fator de risco independente para pacientes com gastrite atrófica crônica e câncer gástrico, justificando a vigilância precoce do CG para indivíduos com 40 anos ou mais, como já fora introduzido na China, Japão e Coréia do Sul (Fan et al. 2021).

Sendo assim, como viés de nossa pesquisa, está o fato de se tratar de uma população com a grande maioria de pacientes sem alterações pré-neoplásicas, além de como já citado anteriormente, tratar-se de pacientes de uma clínica privada (população de baixo risco, apesar de estarmos situados em região de maior incidência de câncer gástrico no Brasil), onde o nível socioeconômico é mais elevado e com menor prevalência de *H. pylori*, cuja infecção é crucial para a cascata da carcinogênese gástrica. Como implicação direta na prática clínica, isto significa a inclusão de biópsias não direcionadas da incisura angular nos pacientes com endoscopia aparentemente normal, visto que a biópsia da incisura angular é relevante para otimizar a avaliação histopatológica de condições gástricas pré-malignas em estágios iniciais (Nakajima et al. 2021). Vale reforçar que a preparação adequada do trato digestivo superior e a inspeção cuidadosa da mucosa gástrica são cruciais para a detecção precoce das alterações pré-malignas.

Uma das maiores dificuldades encontradas para a realização deste estudo foi o período da pandemia de COVID-19, onde ficamos sem realizar exames endoscópicos em pacientes dispépticos sem sinais de alarme (realizando apenas investigação de síndrome consumptiva e urgências e emergências endoscópicas) por quase um ano, limitando assim a nossa amostra do grupo prospectivo que teve início praticamente junto com o período de lockdown.

Como futuro, acreditamos na evolução da endoscopia de alta definição e na inteligência artificial, onde a detecção de indivíduos com risco elevado de desenvolver câncer gástrico por meio de biópsias não direcionadas será dispensável. Hoje em dia, modelos de rede neural convolucional propostos por Yang et al. (2022) estão intimamente ligados aos sistemas de estadiamento histológico OLGA/OLGIM na avaliação de risco de lesões pré-cancerosas gástricas, sendo, portanto, ferramentas promissoras na identificação de populações de alto risco para desenvolvimento de câncer gástrico sem utilização de biópsias.

6 CONCLUSÃO

A biópsia da incisura angular é importante, pois ao compararmos o protocolo de biópsia empregado (CA vs CAI) com os estágios OLGA e OLGIM, encontramos uma diminuição significativa no número de casos em estágios mais avançados quando aplicado o protocolo de biópsia restrito ao corpo e antro. No entanto, os achados exclusivos da incisura angular não foram significativos, onde o sítio de biópsia com maior número de alterações pré-malignas (atrofia, metaplasia intestinal e displasia) foi o antro.

O estudo apresentou limitações, onde a principal delas foi a amostra relativamente pequena de pacientes com alterações pré-neoplásicas e infectados por *Helicobacter pylori*, apesar de idosos na sua maior parte. E ainda, não foi possível fazer correlação entre os fatores de risco para desenvolvimento do câncer gástrico com os achados histológicos devido à baixa prevalência dos mesmos e a casuística ter resultado em uma amostra bastante limitada dos pacientes que tiveram o questionário preenchido.

Sendo assim, a maior implicação clínica dos nossos resultados é a realização de biópsias não direcionadas da incisura angular nos pacientes com endoscopia aparentemente normal, visto que a biópsia da incisura angular foi relevante para otimizar o estadiamento de condições gástricas pré-malignas em estágios iniciais.

7 REFERÊNCIAS

Álvares MMD, Marino M, Oliveira CA, Mendes CC, Costa ACF, Guerra J, et al. Características da gastrite crônica associada a *Helicobacter pylori*: aspectos topográficos, doenças associadas e correlação com o status cagA. J. Bras. Patol. Med. Lab. 2006; 42(1):51-59.

Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori* - Induced Gastric Cancer. Gastroenterology. 2016 Jan;150(1):64-78.

Amorim CA, Moreira JP, Rial L, Carneiro AJ, Fogaça HS, Elia C, et al. Ecological study of gastric cancer in Brazil: geographic and time trend analysis. World J Gastroenterol. 2014 May 7;20(17):5036-44.

ASGE Standards of Practice Committee, Evans JA, Chandrasekhara V, Chathadi KV, Decker GA, Early DS, Fisher DA, et al. The role of endoscopy in the management of premalignant and malignant conditions of the stomach. Gastrointest Endosc. 2015 Jul;82(1):1-8.

Barchi LC, Ramos MFKP, Dias AR, Andreollo NA, Weston AC, Lourenço LG, et al. II CONSENSO BRASILEIRO DE CÂNCER GÁSTRICO REALIZADO PELA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE CÂNCER GÁSTRICO. ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo), 2020; 33(2), e1514.

Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014 Sep 11;513(7517):202-9.

Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, Ålgars A, Lintunen M, Ristamäki R, et al. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. Virchows Arch. 2018 Mar;472(3):369-382.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313.

Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jun;71(7):1150-8.

Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2016;3(1):25-36.

Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MDCF, Zaterka S, et al. IVTH BRAZILIAN CONSENSUS CONFERENCE ON HELICOBACTER PYLORI INFECTION. *Arq Gastroenterol.* 2018 Apr-Jun;55(2):97-121.

Correa P, Piazuolo MB. Natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis.* 2008;40(7):490-496.

Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res.* 1992;52(24):6735-6740.

Crafa P, Russo M, Miraglia C, Barchi A, Moccia F, Nouvenne A, et al. From Sidney to OLGA: an overview of atrophic gastritis. *Acta Biomed.* 2018 Dec 17;89(8-S):93-99.

de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, Ter Borg F, van Grieken NC, Meijer GA, et al. Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter.* 2010 Aug;15(4):259-64.

Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy.* 2012; 44:74-94.

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 1161-1181.

Eriksson NK, Färkkilä MA, Voutilainen ME, Arkkila PE. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy*. 2005 Jun;37(6):532-6.

Fan X, Qin X, Zhang Y, Li Z, Zhou T, Zhang J, et al. Screening for gastric cancer in China: Advances, challenges and visions. *Chin J Cancer Res*. 2021 Apr 30;33(2):168-180.

Ferrari F, Reis MA. Study of risk factors for gastric cancer by populational databases analysis. *World J Gastroenterol*. 2013 Dec 28;19(48):9383-91.

GBD 2017 Stomach Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of stomach cancer in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease study 2017 [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Mar;5(3):e2]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020; 5(1):42-54.

Gupta S, Li D, El Serag HB, Davitkov P, Altayar O, Sultan S, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on Management of Gastric Intestinal Metaplasia. *Gastroenterology*. 2020 Feb;158(3):693-702.

Graham DY, Asaka M. Eradication of gastric cancer and more efficient gastric cancer surveillance in Japan: two peas in a pod. *J Gastroenterol*. 2010;45(1):1-8.

IARC. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1994;61:1-241.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; c2010-2020. [acesso 2021 abr. 16]. Atlas de mortalidade por câncer. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/aplicativos/atlas-de-mortalidade-por-cancer>

Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Putnins V, Funka K, et al. Gastritis staging: interobserver agreement by applying OLGA and OLGIM systems. *Virchows Arch*. 2014 Apr;464(4):403-7.

Isajevs S, Liepniece-Karele I, Janciauskas D, Moisejevs G, Funka K, Kikuste I, et al. The effect of incisura angularis biopsy sampling on the assessment of gastritis stage. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;26(5):510-3.

Ishaq S, Nunn L. Helicobacter pylori and gastric cancer: a state-of-the-art review. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2015;8(Suppl 1):S6-S14.

Joo YE, Park HK, Myung DS, Baik GH, Shin JE, Seo GS, et al. Prevalence and risk factors of atrophic gastritis and intestinal metaplasia: a nationwide multicenter prospective study in Korea. *Gut Liver*. 2013 May;7(3):303-10.

Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, Stamler R, Lesaffre E, Dyer A, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol*. 1996 Jun;25(3):494-504.

Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(5):700-713.

Kim YI, Kook MC, Cho SJ, Lee JY, Kim CG, Joo J, et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter*. 2017 Dec;22(6).

Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903-5911.

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

Lauwers GY, Riddell RH. Gastric epithelial dysplasia. *Gut*. 1999;45(5):784-790.

Lee YC, Chiang TH, Liou JM, Chen HH, Wu MS, Graham DY. Mass Eradication of Helicobacter pylori to Prevent Gastric Cancer: Theoretical and Practical Considerations. *Gut Liver*. 2016;10(1):12-26.

Liu KS, Wong IO, Leung WK. Helicobacter pylori associated gastric intestinal metaplasia: Treatment and surveillance. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 21;22(3):1311-20.

Lochhead P, El-Omar EM. Gastric cancer. *Br Med Bull*. 2008;85(1):87-100.

Mansour-Ghanaei F, Joukar F, Yeganeh S, Sadeghi M, Daryakar A, Sepehrimanesh M. OLGA- and OLGIM-based staging in the patients with gastritis and endoscopy indications. *Turk J Gastroenterol*. 2022;33(2):95-102.

Marano L, Polom K, Patriti A, Roviello G, Falco G, Stracqualursi A, et al. Surgical management of advanced gastric cancer: An evolving issue. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Jan;42(1):18-27.

Marques-Silva L, Areia M, Elvas L, Dinis-Ribeiro M. Prevalence of gastric precancerous conditions: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:378-87.

Massarrat S. Konjetzny: a German surgeon of the past century and his pioneering hypothesis of a bacterial aetiology for gastritis, peptic ulcer and gastric cancer. *Z Gastroenterol*. 2005 Apr;43(4):411-3.

Molaei M, Ehtiati A, Mashayekhi R, Rafizadeh M, Zojaji H, Mirsattari D, et al. Gastric atrophy: use of OLGA staging system in practice. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2016 Winter;9(1):25-9.

Nakajima S, Watanabe H, Shimbo T, Fukuta N, Kato T, Yagi N, et al. Members of the Study Group for Establishing Endoscopic Diagnosis of Chronic Gastritis. Incisura angularis belongs to fundic or transitional gland regions in *Helicobacter pylori*-naïve normal stomach: Sub-analysis of the prospective multi-center study. *Dig Endosc*. 2021 Jan;33(1):125-132.

Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med*. 1998 Apr 30;17(8):857-72.

Ono H, Yao K, Fujishiro M, Oda I, Uedo N, Nimura S, et al. Guidelines for endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for early gastric cancer (second edition). *Dig Endosc*. 2021 Jan;33(1):4-20.

Park YH, Kim N. Review of atrophic gastritis and intestinal metaplasia as a premalignant lesion of gastric cancer. *J Cancer Prev.* 2015; 20(1):25-40.

Peixoto RD, Rocha-Filho DR, Weschenfelder RF, Rego JFM, Riechelmann R, Coutinho AK, et al. Brazilian Group of Gastrointestinal Tumours' consensus guidelines for the management of gastric cancer. *Ecancermedicalsecience.* 2020 Oct 20;14:1126.

Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, Areia M, Leja M, Esposito G, et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019 Apr;51(4):365-388.

Quach DT, Le HM, Hiyama T, Nguyen OT, Nguyen TS, Uemura N. Relationship between endoscopic and histologic gastric atrophy and intestinal metaplasia. *Helicobacter.* 2013;18(2):151-157.

Rodrigues LGM, Nogueira AMMF, Araújo LA, Salles PGO, de Carvalho SP, Cabral MMDA. Metaplasia intestinal e carcinoma gástrico: correlação com os subtipos histológicos da neoplasia. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial.* 2001;37(4):279-286.

Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis.* 2008 Aug;40(8):650-8.

Rugge M, de Boni M, Pennelli G, de Bona M, Giacomelli L, Fassan M, et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010 May;31(10):1104-11.

Rugge M, Genta RM, Fassan M, Valentini E, Coati I, Guzzinati S, et al. OLGA Gastritis Staging for the Prediction of Gastric Cancer Risk: A Long-term Follow-up Study of 7436 Patients. *Am J Gastroenterol.* 2018 Nov;113(11):1621-1628.

Shah SC, Piazzuelo MB, Kuipers EJ, Li D. AGA Clinical Practice Update on the Diagnosis and Management of Atrophic Gastritis: Expert Review. *Gastroenterology*. 2021 Oct;161(4):1325-1332.e7.

Stolte M, Meining A. The updated Sydney system: classification and grading of gastritis as the basis of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterol*. 2001;15(9):591-598.

Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al; faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015 Sep;64(9):1353-67.

Sung JK. Diagnosis and management of gastric dysplasia. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):201-209.

Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249.

Vannella L, Lahner E, Annibale B. Risk for gastric neoplasias in patients with chronic atrophic gastritis: a critical reappraisal. *World J Gastroenterol*. 2012;18(12):1279-1285.

Varbanova M, Wex T, Jechorek D, Röhl FW, Langner C, Selgrad M, et al. Impact of the angulus biopsy for the detection of gastric preneoplastic conditions and gastric cancer risk assessment. *J Clin Pathol*. 2016 Jan;69(1):19-25.

Watari J, Chen N, Amenta PS, Fukui H, Oshima T, Tomita T, et al. *Helicobacter pylori* associated chronic gastritis, clinical syndromes, precancerous lesions, and pathogenesis of gastric cancer development. *World J Gastroenterol*. 2014 May 14;20(18):5461-73.

WGO. World Gastroenterology Organization Global Guideline: *Helicobacter pylori* in developing countries. *J Clin Gastroenterol*. 2011;45(5):383-388.

WONG, H.; YAU, T. Molecular targeted therapies in advanced gastric cancer: does tumor histology matter? **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, n. 1, p. 15–31, 2013.

WROBLEWSKI, L. E.; PEEK, R. M.; COBURN, L. A. The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Cancer. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 45, n. 3, p. 543–556, 2016.

Yang H, Yang WJ, Hu B. Gastric epithelial histology and precancerous conditions. *World J Gastrointest Oncol* 2022; 14(2): 396-412.

Yue H, Shan L, Bin L. The significance of OLGA and OLGIM staging systems in the risk assessment of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2018;21(4):579-587.

Zhang M, Liu S, Hu Y, Bao HB, Meng LN, Wang XT, et al. Biopsy strategies for endoscopic screening of pre-malignant gastric lesions. *Sci Rep*. 2019 Oct 17;9(1):14909.

Zhou Y, Li HY, Zhang JJ, Chen XY, Ge ZZ, Li XB. Operative link on gastritis assessment stage is an appropriate predictor of early gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(13):3670-3678.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa-CEP**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DA EMENDA**

Título da Pesquisa: Papel da biópsia da incisura angular no estadiamento da gastrite e na avaliação de risco do câncer gástrico **Pesquisador:** Fangio Ferrari **Área Temática:**
Versão: 5

CAAE: 73623517.5.0000.0120

Instituição Proponente: Universidade do Vale do Itajaí

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.917.060

Apresentação do Projeto:

De acordo com os pesquisadores, a população a ser estudada será composta pelos pacientes com queixas dispépticas que realizarão endoscopia digestiva alta (EDA, na Gastroclínica Itajaí), independentemente da sua participação nessa pesquisa, independentes de sexo, raça ou outras classificações, desde que tenham sido orientados e aceito o termo de consentimento livre e esclarecido. O local da coleta de amostras será na clínica médica Gastroclínica Itajaí (serviço em que o médico/pesquisador realiza os exames de endoscopia), sendo analisadas no laboratório Infolaudo, unicamente. Os pesquisadores esperam encontrar em torno de 450 laudos anatomopatológicos que irão compor a amostra estatística da pesquisa. Esse número de laudos foi estimado pelo responsável da Gastroclínica Itajaí, Fangio Ferrari, com base nos números de pacientes que frequentam a clínica. Os pesquisadores indicam como fatores de inclusão todos os pacientes maiores de 18 anos com queixas dispépticas, com indicação para realizarem a endoscopia digestiva alta na Gastroclínica Itajaí, independentes do sexo ou etnia. Por outro lado, os fatores de exclusão envolvem pacientes menores de 18 anos, presença de neoplasia gástrica, gastrectomia prévia, uso de inibidores de bomba de prótons nos últimos 7 dias, uso recente (últimos 30 dias) de antibióticos, presença de qualquer condição de saúde que possa vir a interferir no procedimento, como distúrbios de coagulação, hemorragia digestiva alta aguda, doença cardiovascular, doença renal grave ou outras. Os pesquisadores indicam a necessidade de estender o cronograma da pesquisa até o mês de março de 2021. Conforme apontamentos do Projeto Detalhado, os participantes da pesquisa serão aqueles que, por indicação médica, iriam realizar, de qualquer modo, os exames em questão. Assim, os pesquisadores afirmam que não irão recomendar nenhuma abordagem ou exame invasivo como diretriz ou método da pesquisa, mas de outra forma, a pesquisa irá ser realizada a partir dos resultados dos exames realizados por indicação médica voltada ao atendimento decorrente da condição clínica do paciente.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a acurácia da classificação OLGA e OLGIM com e sem a biópsia da incisura angular

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores identificaram os riscos associados à pesquisa e diferenciando-os daqueles nos quais os participantes estariam expostos no seu dia a dia ou nos procedimentos assistenciais. Apresentaram as medidas necessárias para minimizá-los riscos, conforme item ii.8, da res. CNS 466/12. Os riscos do Projeto estão numa proporção razoável em relação aos benefícios para os participantes da pesquisa. Os pesquisadores identificaram os prováveis benefícios que podem advir da pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Importante solicitar que as pendências requeridas tenham como finalidade primordial o enquadramento da atual pesquisa ao conceito de Biorrepositório nos termos da Portaria MS Nº 2.201/11 e à resolução CNS 441/11.

Os autores reapresentaram o protocolo em virtude de pendências geradas em 02/03/20. Todos os métodos e procedimentos foram mantidos, tendo havido alterações somente naqueles tópicos apontamentos pelo relator na versão anterior.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória foram anexados, com as devidas assinaturas, conforme o caso, estando todos eles em conformidade com os princípios éticos de observância obrigatória, estabelecidos pela resolução CNS 0466/12 e suas complementares.

Recomendações:

Pesquisadores devem atentar-se para os seguintes conceitos:

Biorrepositório: coleção de material biológico humano, coletado e armazenado ao longo da execução de um projeto de pesquisa específico, conforme regulamento ou normas técnicas, éticas e operacionais prédefinidas, sob responsabilidade institucional e sob gerenciamento do pesquisador, sem fins comerciais. Todo projeto de pesquisa que se enquadrar neste conceito deverá seguir as orientações contidas na resolução CNS 441/11 e os procedimentos estabelecidos pelo CEP para a submissão dos protocolos de pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Os autores atenderam as pendências emitidas em 02/03/20, portanto, o protocolo está APROVADO, por estar em acordo com as prerrogativas éticas exigidas nas resoluções CNS 466/12 e suas complementares.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme Resolução CNS 466/12 VII. 13 cabe ao CEP: d) acompanhar o desenvolvimento dos projetos através de relatórios anuais dos pesquisadores. Deste modo, os pesquisadores devem informar o CEP sempre que houver mudanças no protocolo, por meio de submissão para análise da Emenda de protocolo, e devem apresentar relatórios parciais periodicamente e relatório final após conclusão do trabalho.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ITAJAI, 15 de Março de 2020

**Assinado por:
Mark Anderson Caldeira
(Coordenador(a))**

Apêndice A – Sistematização para coleta de dados

IDENTIFICAÇÃO (NÚMERO):	
IDADE	
FAIXA ETÁRIA	() 14 à 20 anos () 21 à 30 anos () 31 à 40 anos () 41 à 50 anos () 51 à 60 anos () 61 à 70 anos () 71 à 80 anos () 81 anos ou mais
SEXO	() MASCULINO () FEMININO
RESIDÊNCIA	() URBANA () RURAL
CLASSIFICAÇÃO IMC	PESO: ALTURA: IMC: () IMC menor que 18,5: magreza () IMC entre 18,5 e 24,9: normal () IMC 25,0 e 29,9 Kg/m2: sobrepeso. () IMC entre 30,0 e 34,9 Kg/m2: obesidade grau I. () IMC entre 35,0 e 39,9 Kg/m2: obesidade grau II. () IMC maior do que 40,0 Kg/m2: obesidade grau III.
HISTÓRIA MÓRBIDA PREGRESSA	() INFECÇÃO POR <i>HELICOBACTER PYLORI</i> TRATADA () PÓLIPOS GÁSTRICOS () ANEMIA PERNICIOSA () GASTRITE CRÔNICA () ÚLCERA PÉPTICA () HAS () DIABETES () DISLIPIDEMIA
HISTÓRIA MÓRBIDA FAMILIAR DE CÂNCER GÁSTRICO	() NÃO () SIM [PROSEGUIR COM AS ABAIXO] () PAI OU MÃE () AVÔ OU AVÓ () IRMÃO OU IRMÃ () TIO OU TIA
MEDICAMENTOS USO CRÔNICO	() AAS () METFORMINA () IBP
ESTADO ATUAL DE TABAGISMO (GTSS = GLOBAL TOBACCO SURVEILLANCE SYSTEM – WHO 2ª ED)	VOCÊ ATUALMENTE FUMA TABACO DIARIAMENTE, MENOS QUE DIARIAMENTE OU DE JEITO NENHUM? () DIARIAMENTE [TERMINA] () MENOS QUE DIARIAMENTE [PERGUNTA 2A] () DE JEITO NENHUM [PERGUNTA 2B] () NÃO SEI [TERMINA] 2A: VOCÊ JÁ FUMOU TABACO DIARIAMENTE NO PASSADO? () SIM [TERMINA] () NÃO [TERMINA] () NÃO SEI [TERMINA]
HISTÓRICO DE TABAGISMO	2B: NO PASSADO, VOCÊ FUMAVA DIARIAMENTE, MENOS QUE DIARIAMENTE OU DE JEITO NENHUM? () DIARIAMENTE () MENOS QUE DIARIAMENTE () DE JEITO NENHUM () NÃO SEI
NÚMERO CIGARROS/DIA	2C: () <5 () <5-9 () 10-14 () 15-24 () ≥25
CONSUMO DE BEBIDA ALCÓOLICA (AUDIT – WHO)	Sabendo que um drinque/dose equivale a 120ml de vinho (uma taça pequena), 350ml de cerveja (uma latinha), 50ml de martini ou vermute, 36ml de whisky, vodka, pinga ou licor: 1 – Qual a frequência do seu consumo de bebidas alcoólicas nos últimos 12 meses? () nenhuma () uma ou menos de uma vez por mês () 2 a 4 vezes por mês () 2 a 3 vezes por semana () 4 ou mais vezes por semana 2 – Quantas doses contendo álcool você consome num dia típico quando você está bebendo? () 1 a 2 () 3 a 4 () 5 a 6 () 7 a 9 () 10 ou mais 3 – Qual a frequência que você consome 6 ou mais doses de bebidas alcoólicas em uma ocasião? () nunca () menos que mensalmente () mensalmente () semanalmente () diariamente ou quase diariamente

Apêndice B – Termo de consentimento livre e esclarecido

Você está sendo convidado(a) para participar, como voluntário, em uma pesquisa. Após ser esclarecido(a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, rubrique todas as folhas e assine ao final deste documento, com as folhas rubricadas pelo pesquisador, e assinadas pelo mesmo, na última página. Este documento está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado(a) de forma alguma.

A pesquisa em que você está sendo convidado a participar tem o título “Papel da biópsia da incisura angular no estadiamento da gastrite e na avaliação de risco do câncer gástrico” e tem vários objetivos, dentre deles comparar as classificações OLGA e OLGIM com e sem a biópsia da incisura angular. Além disso, caracterizar a prevalência das alterações histopatológicas e endoscópicas com presença de *H. pilory* e identificar potenciais fatores de risco para câncer gástrico associados às alterações pré-neoplásicas. Dessa forma, será avaliada se há ou não a necessidade de acompanhar os pacientes que tiverem o laudo de gastrite e lesões pré-neoplásicas beneficiando na prevenção do risco de malignização para câncer gástrico.

Caso você deseje participar dessa pesquisa, os resultados da sua endoscopia digestiva alta (EDA) serão utilizados nas análises deste trabalho, assim como os resultados do estudo histopatológico (biópsias) e do questionário de dados clínicos/demográficos que será aplicado. Por isso, precisamos da sua colaboração em autorizar a utilização dos resultados dos seus exames e deixamos claro que ao autorizar a utilização dos resultados dos seus exames você estará tendo uma possível melhora no seu diagnóstico, no seu tratamento e benefícios no seu acompanhamento e isto será feito sem nenhum custo a mais tanto físico bem como financeiro.

Os benefícios da sua participação na pesquisa incluem informações sobre sua condição atual de saúde, um aprimoramento da assertividade do seu diagnóstico, na conduta a ser tomada e no seu acompanhamento médico. A análise que será realizada com os dados dos seus exames demonstrará qual o risco que você tem de desenvolver condições pré-malignas no estômago e até mesmo, do câncer gástrico. Assim, o resultado do seu exame terá muito valor no seu prognóstico e conforme o resultado, um plano diferente de tratamento poderá ser eleito. Além disso, você também estará contribuindo na comunidade científica e acadêmica,

pois o resultado dessa pesquisa poderá alterar o protocolo de realização das biópsias durante a endoscopia digestiva alta.

Os possíveis desconfortos ou riscos que poderão acontecer são referentes principalmente à questão de sigilo. Para isto será assegurada a privacidade do indivíduo e a confidencialidade dos laudos dos exames endoscópicos e histopatológicos, onde os pacientes serão codificados em números, e caso haja necessidade de retomar a análise dos laudos, uma planilha com a legenda correspondente aos nomes dos pacientes e números será acessada exclusivamente pelo pesquisador (Dr. Fangio Ferrari); esta planilha será armazenada digitalmente no aplicativo Evernote, que apresenta acesso exclusivo por impressão digital.

Os resultados da pesquisa estarão à disposição do participante e da instituição envolvida (Gastroclínica Itajaí, Infolaudo, Universidade do Vale do Itajaí e A.C. CAMARGO CANCER CENTER) quando esta for finalizada. Os participantes terão acesso às informações geradas a partir deste estudo e também poderão entrar em contato com os pesquisadores.

A duração total do estudo é de aproximadamente 3 (três) anos, onde serão coletados os dados e feita a análise estatística. A sua participação no estudo será decorrente da permissão da utilização dos laudos da sua endoscopia digestiva alta e do resultado do laudo histopatológico, além das respostas do questionário aplicado por telefone ou presencial. Você tem garantida plena liberdade de recusar-se a participar em qualquer fase da pesquisa, sem necessidade de comunicado prévio. Sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador. A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração da continuidade do seu acompanhamento médico nem alterará a relação da equipe médica com você. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e assistência médica.

Todas as informações colhidas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente acadêmico e científico, mantendo-se a sua privacidade a todo o momento, portanto você não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar desta pesquisa. O nome ou o material que indique a sua participação como voluntário não serão liberados sem a sua permissão.

Por sua participação ser voluntária, ou seja, você somente participa se desejar, não há nenhuma forma de remuneração.

É garantida indenização em casos de eventuais danos, identificados e comprovados, decorrentes da sua participação na pesquisa nos procedimentos proposto neste estudo (nexo causal comprovado), por meio de decisão judicial. Não há qualquer valor econômico, a receber ou a pagar, pela sua participação. No entanto, haverá ressarcimento, quando apropriado, caso haja despesas do participante e seus acompanhantes em participar da pesquisa, tais como transporte e alimentação.

Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados em meio físico e digital com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos após o término da pesquisa, e depois desse tempo serão destruídos através de picotamento.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os responsáveis pelo estudo são Fangio Ferrari e Celso Abdon Lopes de Mello que poderão ser encontrados nos respectivos telefones: (47) 99948-8484; (11) 98152-5729 (24horas).

Em caso de dúvidas, preocupações quanto aos seus direitos como participante deste estudo e/ou acolher denúncias, o (a) senhor (a) pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Vale do Itajaí, através do telefone (47) 33417738.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do vale do Itajaí – UNIVALI, caso persistam dúvidas, sugestões e/ou denúncias após os esclarecimentos do pesquisador o Comitê de Ética está disponível para atender.

CEP/UNIVALI - Rua Uruguai, n. 458 Centro Itajaí. Bloco F6, andar térreo.

Horário de atendimento: Das 8:00 às 12:00 e das 13:30 às 17:30

Telefone: 47- 33417738. E-mail: etica@univali.br

CONSENTIMENTO DE PARTICIPAÇÃO

Eu, _____, abaixo assinado, concordo em participar do presente estudo como participante. Fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve à qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

Local e data: _____

Nome: _____

Assinatura do Participante ou Responsável: _____

Telefone para contato: _____

Pesquisador Responsável: Fangio Ferrari

Telefone para contato: (47) 99948-8484

Pesquisador Responsável: Celso Abdon Lopes de Mello

Telefone para contato: (11) 98152-5729