



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA.
CAMPUS AVANÇADO-IMPERATRIZ - MA
CURSO DE ENFERMAGEM

**FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* EM
UM SERVIÇO PÚBLICO DE ENDOSCOPIA DE IMPERATRIZ - MARANHÃO**

ORIENTADOR: DRA. MARIA APARECIDA ALVES DE OLIVEIRA SERRA
ALUNA: MIRIAN NAZARÉ MESQUITA FILGUEIRA

FINALIDADE: Trabalho de Conclusão de Curso

LOCAL DE REALIZAÇÃO: Coordenação de Enfermagem do Centro de Ciências
Sociais, Saúde e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão Imperatriz- MA.

DATA DE APRESENTAÇÃO AO COLEGIADO: ____/____/____

APRESENTAÇÃO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA: ____/____/____

MIRIAN NAZARÉ MESQUITA FILGUEIRA

**FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* EM
UM SERVIÇO PÚBLICO DE ENDOSCOPIA DE IMPERATRIZ - MARANHÃO**

Projeto apresentado ao Curso de Enfermagem da UFMA-Imperatriz, como respaldo para realização do Trabalho de Conclusão de Curso.

Orientador: Profa. Dra. Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra

Imperatriz

2016

IDENTIFICAÇÃO

Tema/Título

FATORES DE RISCO PARA INFECÇÃO PELO *HELICOBACTER PYLORI* EM UM SERVIÇO PÚBLICO DE ENDOSCOPIA DE IMPERATRIZ - MARANHÃO

Autor/Orientador

Autor: Mirian Nazaré Mesquita Filgueira

Orientador: Profa. Dr. Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra

Instituição

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO (UFMA)

Mês/Ano

Abril de 2016

RESUMO

O *H.pylori* infecta mais de 50% da população mundial, sendo o agente causal mais importante de gastrite, úlcera péptica e Linfoma MALT de baixo grau, considerado pela Organização Mundial de Saúde como carcinógeno tipo I para o câncer gástrico. Os estudos de marcadores genéticos do *H. pylori* são ferramentas importantes para a análise dos fatores de virulência, dos mecanismos patogênicos e de susceptibilidade do microrganismo. A identificação das cepas que expressam os genótipos mais virulentos torna-se importante para averiguar sua relação com o desenvolvimento das principais afecções gástricas, com o objetivo de identificar, desde as etapas iniciais, populações com alto risco para essas afecções e buscar formas de prevenção eficazes. Diversos estudos demonstraram que a prevalência e o genótipo de *H. pylori* variam bastante de acordo com a região geográfica, bem como o impacto clínico da virulência das cepas. Dessa forma, justifica-se a importância da realização de estudos clínicos e epidemiológicos e de genotipagem das cepas circulantes de *H. pylori* no Estado do Maranhão, a fim de obter resultados que possam ser utilizados para guiar políticas de saúde pública. Nessa proposta irá ser avaliada a prevalência e o perfil genotípico das cepas de *H. pylori* e fazer estudo comparativo dos marcadores de virulência das cepas em amostras populacionais provenientes de indivíduos dispépticos atendidos no Hospital Municipal de Imperatriz (HMI).

PALAVRAS CHAVES: *Helicobacter pylori*. Fatores de virulência. Epidemiologia. Saúde pública.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	06
1.1 Histórico do <i>Helicobacter pylori</i>	06
1.2 Microbiologia	08
1.3 Diagnóstico do <i>Helicobacter pylori</i>	08
1.4 Patogenese do <i>Helicobacter pylori</i>.....	08
1.5 Hepidemiologia.....	09
2 PROBLEMÁTICA E JUSTIFICATIVA	10
3 HIPÓTESE.....	11
4 OBJETIVOS	11
4.1 Objetivo Primário.....	11
4.2 Objetivos Secundários.....	11
5 METODOLOGIA.....	11
5.1 Tipo de Pesquisa	11
5.2 Local de realização da pesquisa	12
5.3 População e Amostra.....	12
5.4 Critérios de Inclusão e Exclusão	13
5.5 Riscos e Benefícios	13
5.6 Coleta de Dados	13
5.7 Análise dos dados.....	14
5.8 Aspectos Éticos.....	14
6 DESFECHO PRIMÁRIO	14
7 DESFECHO SECUNDÁRIO	15
8 CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO	15
9 ORÇAMENTO FINANCEIRO.....	16
REFERÊNCIAS.....	17
APÊNDICES	20

1. INTRODUÇÃO

1.1 Histórico do *Helicobacter pylori*

O *Helicobacter pylori* foi isolado e cultivado pela primeira vez em 1983, pelos pesquisadores australianos Robin Warren e Barry Marshall a partir de amostras da mucosa gástrica de pacientes com úlcera. Em 1984, Marshall ingeriu um concentrado da bactéria isolada, e desenvolveu uma gastrite transitória demonstrando que o *H. pylori* coloniza o epitélio humano gástrico e desencadeia processo inflamatório no mesmo (MARSHALL et al., 1985; COURA, 2013). O impacto dessa descoberta foi um dos avanços mais importantes da gastroenterologia, tendo levado seus pesquisadores, à premiação com o Nobel de Medicina no ano de 2005.

Patologistas europeus já haviam observado em tecido gástrico bactérias semelhantes mesmo antes de 1906 (KRIENTIZ, 1906; COURA, 2013), sendo também descritas por outros pesquisadores posteriormente (STEER, 1975; COURA, 2013), mas, por não terem sido isoladas, foram ignoradas e esquecidas por várias gerações.

No primeiro momento, os microrganismos foram classificados como pertencentes ao gênero *Campylobacter*, composto por bactérias gram-negativas em forma de bastão curvado, oxidase e catalase positivas, que utilizam flagelos polares para locomoção. Dessa forma, foram primeiramente chamados de “gastric *Campylobacterlikeorganism*”, recebendo, posteriormente, as denominações *Campylobacterpyloridis*, *Campylobacterpyloricus* e *Campylobacterpylori* (MURRAY et al., 2010).

Finalmente, a partir de 1989, após estudos ultraestruturais e de análise da sequência de ácidos nucléicos, a bactéria recebeu a denominação *Helicobacter pylori*, diferenciando-se do gênero anteriormente chamado *Campylobacter* para o novo gênero *Helicobacter* (GOODWIN et al., 1989; MURRAY et al., 2010).

A descoberta do *Helicobacter pylori* revolucionou a gastroenterologia contemporânea e possibilitou o esclarecimento sobre várias doenças gástricas como gastrite crônica, úlcera péptica, linfoma MALT (tecido linfóide associado a mucosa) e câncer gástrico. O manejo das doenças gastrointestinais foi notoriamente alterado após a comprovação do papel da infecção por *H. pylori*.

1.2 Microbiologia

Helicobacter pylori é uma bactéria gram negativa, flagelada, espiralada, microaerofílica, produtora de urease, catalase, oxidase, protease e fosfolipase, enzimas importantes para adaptação no epitélio gástrico. A urease produzida converte uréia em amônia e dióxido de carbono (CO₂). Os íons de hidrogênio presentes no meio ácido do estômago são transferidos para amônia, gerando um ambiente neutro no ambiente pericelular e permitindo a sobrevivência da bactéria (MOBLEY et al., 2001).

A cultura de *H. pylori* é realizada a 37°C em meio contendo sangue e suplementos tais como vitamina B12 e aminoácidos (L-glutamina e L-cisteína) e em ambiente atmosférico contendo 5 a 15% de O₂ e 5 a 10% de CO₂, em presença de agentes antimicrobianos (HOLTON et al., 1999). As colônias formadas são circulares e convexas e não apresentam hemólise. Após a cultura, a identificação é realizada observando-se a morfologia da colônia, coloração gram e provas bioquímicas para urease, catalase e oxidase (NDIP et al., 2003).

1.3 Diagnóstico do *Helicobacter pylori*

Existem vários métodos para diagnóstico do *Helicobacter pylori* e estes podem ser tanto invasivos, quanto não invasivos. Pode-se destacar dentre os métodos invasivos a cultura direta da bactéria, o exame histopatológico e o teste rápido da urease a partir de espécime de biópsia gástrica. Há também os métodos nos quais não se faz necessário o exame endoscópico, sendo considerados não invasivos. Dentre eles, estão os testes sorológicos através das técnicas de ELISA, Western Blotting e a pesquisa de antígeno fecal, além do teste respiratório com uréia marcada com Carbono 13 ou 14 e mais recentemente, o método não-endoscópico como o enteroteste.

1.4 Patogênese do *Helicobacter pylori*

Os mecanismos pelos quais a bactéria produz diferentes quadros clínicos no estômago e no duodeno não foram totalmente esclarecidos. Fatores da bactéria, do hospedeiro e ambiental contribuem para estabelecer evoluções clínicas diversas. Dentre os principais mecanismos patogênicos envolvidos estão a resposta inflamatória da mucosa e a alteração da secreção ácida gástrica do hospedeiro e os fatores de virulência do microrganismo.

Baseada em estudos epidemiológicos, a Organização Mundial de Saúde classificou em 1994 o *H. pylori* como um carcinogéneo do tipo I em humanos. É também aceito que a infecção crônica por *H. pylori* induz hipocloridria e atrofia gástrica, sendo ambos precursores do câncer gástrico. A presença de infecção no final desta cascata não é necessária para o desenvolvimento da neoplasia uma vez que já ocorreram danos irreversíveis (MCNAMARA; EL-OMAR, 2008).

A gastrite é caracterizada por uma inflamação severa e crônica que pode durar décadas se não for tratada. O *H. pylori* induz inflamação que promove o desenvolvimento de danos na mucosa gástrica caracterizada por uma forte infiltração de granulócitos e linfócitos. As células mononucleares e os neutrófilos liberam Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio que, juntamente com a redução nos níveis de antioxidantes, levam ao stress com lesão oxidativa, que é importante na modificação estrutural do DNA e no desequilíbrio do sistema de transdução de sinais das células epiteliais gástricas, que é considerado carcinogênico (ANDO et al., 2006).

1.5 Epidemiologia

Verifica-se que a infecção por *H. pylori* ocorre em todo o mundo, mas a prevalência varia muito entre países e entre grupos populacionais dentro do mesmo país. Essas diferenças entre os grupos étnicos são ocasionadas pelas intensidades maiores ou menores de exposição ao agente etiológico, tanto social como relativa à dieta alimentar e aos fatores ambientais (BARBOSA; SCHINONNI, 2011).

Evidências epidemiológicas apontam que a infecção por *H. pylori* também está relacionada com a idade, sendo que a aquisição desta bactéria é mais comum na infância do que na idade adulta (YAMAOKA, 2010). Esta teoria é claramente contextualizada em países em desenvolvimento, sendo relatada em vários artigos científicos nos últimos anos. Estudo realizado recentemente em crianças no sul da Nigéria encontrou prevalência de 30,9% (ETUKUDO; IKPEME; EKANEM, 2012) e no nordeste do Brasil foi encontrada prevalência de 30% em crianças aos 2 anos de idade, atingindo 74% aos 20 anos (RODRIGUES et al., 2004), evidenciando que a infecção normalmente é adquirida na infância. Por outro lado, nos países considerados desenvolvidos, verifica-se uma maior taxa da prevalência deste microrganismo em indivíduos adultos, podendo-se concluir que a manutenção de *H. pylori*, associada ao fator idade, está fortemente

correlacionada com as condições socioeconômicas, falta de água potável e a uma alta densidade de habitantes em determinadas regiões do globo (TONKIC et al., 2012).

Estudos epidemiológicos têm demonstrado risco aumentado para o desenvolvimento de câncer gástrico em indivíduos adultos infectados pelo *H. pylori* (FRANCO et al.,2008; FIGUEREDO et al.,2012). No Brasil, têm sido realizados estudos, os quais sugerem que cepas que expressam os genótipos mais patogênicos, como as *cagA* positivas estão relacionadas com as afecções gástricas mais graves como o câncer gástrico (OLIVEIRA et al. 2003; MARTINS et al., 2005; CAVALCANTE et al.,2012).

2 PROBLEMÁTICA E JUSTIFICATIVA

A necessidade de um estudo sobre *H. pylori* no Maranhão se dá pelo fato dessa infecção ser a causa mais importante de afecções gástricas com alta prevalência de ulcera péptica e gastrite sendo estas consideradas pela Organização Mundial de Saúde como um importante fator de risco para a carcinogênese gástrica.

No Estado do Maranhão os estudos envolvendo essa temática são escassos e segundo Instituto Nacional do Câncer, o câncer de estomago é o segundo mais prevalente entre os homens (INCA, 2014), fazendo-se necessário uma investigação do papel do *H.pylori* no aparecimento de afecções gástricas graves que elevam a morbidade e mortalidade dos pacientes no Estado.

Diversos estudos demonstraram que a prevalência e o genótipo de *H. pylori* variam bastante de acordo com a região geográfica, bem como o impacto clínico da virulência das cepas. Dessa forma, justifica-se a importância da realização de estudos clínicos, epidemiológicos e de genotipagem das cepas circulantes de *H. pylori* no Estado do Maranhão, a fim de obter resultados que possam ser utilizados para guiar políticas de saúde pública no controle, prevenção e cuidado ao paciente com afecções gástricas.

O conhecimento clínico, epidemiológico e dos marcadores de virulência do *H. pylorina* comunidade local, permitirá traçar estratégias para diminuir ou até evitar as doenças associadas a esta bactéria, conhecer os fatores de risco e principalmente as populações mais susceptíveis, contribuindo para elaboração de protocolos de prevenção e tratamento eficazes.

3. HIPÓTESE

Qual a prevalência do *Helicobacter pylori* no serviço de endoscopia que atende toda Região Sul do Maranhão? Como os fatores de virulência dessa bactéria estão influenciando no desenvolvimento das afecções gástricas?

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Primário

Avaliar a prevalência do *H. pylori*, os fatores de risco e sua associação com as afecções gástricas em amostras populacionais provenientes de indivíduos dispépticos atendidos no Hospital Municipal de Imperatriz (HMI).

4.2 Objetivos secundários

- Identificar a prevalência do *H.pylori* em amostras provenientes de pacientes dispépticos do Hospital Municipal de Imperatriz.
- Determinar se há associação dos fatores risco para as afecções gástricas e a presença de *H.pylori* nos pacientes dispépticos do Hospital Municipal de Imperatriz.

5 MÉTODO

5.1 Tipo de Pesquisa

Estudo Epidemiológica ressalta-se que o estudo epidemiológico é explicativo e também tem finalidade descritiva, mostrando questionamentos do fenômeno pesquisado quanto ao tempo, espaço, características, qual o ponto focal da questão e se existem fatos circunstanciais (ROUQUAYROL; SILVA, 2013).

5.2 Local de Realização da Pesquisa

Este estudo será realizado no Hospital Municipal de Imperatriz, que atende toda a população da região do Sul do Maranhão e cidades vizinhas dos estados do Tocantins e Pará.

5.3 População e Amostra

Calcular-se-á uma amostra sistemática, aberta, sem reposição com o objetivo de estimar a prevalência de *Helicobacter pylori* e afecções gástricas na população de estudo. Como a população foi considerada finita, aplicou-se a fórmula a seguir:

$$n_0 = \frac{z(k)^2}{4d^2}$$

Onde:

$Z(k)^2 = 1,96\%$ (nível de significância de 95%); $d^2 =$ margem de erro amostral (5%). O tamanho da amostra resultou em 384 sujeitos. Considerando uma taxa de 5% de perdas de informações em questionários por meio de respostas erradas e/ou incompletas, o tamanho definitivo totalizará 403. Serão avaliados, pacientes que irão realizar endoscopia por indicação médica, no Hospital Municipal de Imperatriz (HMI). Os participantes assinarão Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e será realizada entrevista onde os pacientes serão indagados sobre seus dados sócio-demográficos, sintomas clínicos e tratamento prévio para *H.pylori* dentre outros, no período de janeiro de 2016 a fevereiro de 2017.

Será coletado fragmento de biópsia para histopatológico, teste da urease e um fragmento do corpo e do antro gástrico para genotipagem das cepas. As biopsias do corpo e antro serão coletadas e estocadas a menos vinte graus até envio pelo Correio para o Laboratório de Gastroenterologia da Universidade Federal do Ceará em Fortaleza- CE, devidamente armazenadas em gelo seco.

Os pacientes do Hospital Universitário além das biópsias gástricas para genotipagem coletarão também sangue, para detecção de anticorpos anti-CagA.

5.4 Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos na pesquisa pacientes com idade mínima de 18 anos e máxima de 80 anos de ambos os sexos e que assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido. Não farão parte da pesquisa grávidas ou lactantes e pacientes que apresentarem distúrbios gástricos, como: vagotomia, cirurgia prévia de ressecção gástrica, síndrome de Zollinger-Ellison ou estenose pilórica.

5.5 Riscos Benefícios

O presente estudo possuirá riscos mínimos para os participantes, podendo causar um desconforto pelo tempo exigido para a entrevista ou ainda algum constrangimento pelo conteúdo abordado. A endoscopia é um exame onde é introduzido, pela boca, um pequeno tubo flexível, que poderá gerar algum desconforto, para evitar isso, será aplicada uma injeção de um medicamento que minimizará o desconforto. Neste exame, serão colhidos pequenos fragmentos do seu estômago para serem analisados (biópsia).

O entrevistado não terá nenhum benefício direto, onde o mesmo poderá se recusar a participar da pesquisa, tendo em vista que a sua participação será mediante a assinatura de um termo de consentimento. Os participantes não terão nenhuma despesa pessoal para a realização do estudo em qualquer uma de suas fases, incluindo exames e consultas e também não receberá nenhum pagamento relacionado à sua participação. O estudo visa descobrir os possíveis mecanismos de infecção e desenvolvimento de doenças por parte do *Helicobacter pylori*, que se traduzirão em benefícios futuros na prevenção e no tratamento das doenças gástricas.

5.6 Coleta de Dados

Inicialmente será feita educação em saúde, esclarecendo as principais dúvidas sobre o *Helicobacter pylori* e sobre o exame a ser realizado a EDA (endoscopia digestiva alta) e será feito um convite de forma verbal aos pacientes do HMI, e caso haja aceitação, os participantes serão instruídos a assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido TCLE (Apêndice II), o termo será descrito na íntegra ao sujeito, contendo informações detalhadas dos objetivos e procedimentos metodológicos da pesquisa e será assinado em duas vias de igual teor, onde uma via ficará com o estudante e a outra em posse do pesquisador responsável.

Para a coleta dos dados, será utilizado um questionário (Apêndice I), com questões objetivas, para o levantamento dos conhecimentos, motivações e interesses dos pacientes do HMI sobre a prevenção e o tratamento do *Helicobacter pylori* e as afecções gástricas.

5.7 Análise dos Dados

Os dados serão armazenados em banco de dados no programa de estatística *SPSS 22.0 for Windows*. A análise será feita através do Teste do Qui-quadrado, Teste de Fisher e bicaudais, correlação de Pearson ou Spearman (de acordo com a indicação), considerando como significativo $p \leq 0,05$. Modelos de regressão logística serão construídos para ajustamento de variáveis de confusão. Os testes avaliados terão sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo calculados.

5.8 Aspectos Éticos

O projeto será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do complexo hospitalar do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Maranhão. Os que concordarem em participar deverão assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, no qual deverão constar as informações detalhadas sobre o estudo, a liberdade para desistir do mesmo a qualquer momento, a garantia do anonimato e, ainda, que o estudo não trará nenhum prejuízo ou complicações para os participantes.

A pesquisa será iniciada somente após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética e Pesquisa, e seguirá as recomendações da resolução nº 466/12 do CNS e das resoluções complementares à mesma (240/97, 251/97, 292/99, 303/2000, 304/2000 e 340/2004). Os pesquisadores comprometem-se em tornar público os resultados da pesquisa, sejam eles favoráveis ou desfavoráveis (BRASIL, 2012).

6 DESFECHO PRIMÁRIO

Espera-se com esta pesquisa, conhecer a prevalência e as cepas do *Helicobacter pylori* no sul do Estado do Maranhão, relacionando sua presença com as doenças gástricas na região, pretendendo-se aumentar a produção científica existente sobre a prevenção e o tratamento das doenças gástricas.

7 DESFECHO SECUNDÁRIO

Pretende-se com o presente estudo produzir conhecimento científico relativo à epidemiologia molecular do *H.pylori*. Avaliar marcadores de virulência de cepas circulantes e sua associação com as afecções gástricas, enfatizando a necessidade de gerar subsídios para as medidas preventivas, diagnósticas e de tratamento do *H.pylori*.

8 CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO

A distribuição das tarefas e etapas com base na disponibilidade de tempo para a realização desta pesquisa está demonstrada no quadro abaixo:

ATIVIDADES	2015											
	Jan	Fev	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Agos	Set	Out	Nov	Dez
Revisão literária	X	X										
Elaboração do projeto		X										
Seleção da Amostra		X										
Apresentação ao Comitê de Ética			X									
Pré-teste de questionário			X									

Coleta de dados da Pesquisa				X	X	X	X	X	X	X	X	X
Análise estatística dos dados coletados												
Reuniões técnicas com o orientador e com o coorientador			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Elaboração do Artigo												X
Defesa do Artigo												

9. ORÇAMENTO FINANCEIRO

As despesas deste projeto estão orçadas em R\$ 560,20 e serão de responsabilidade dos pesquisadores.

Material de Consumo	Quantidade	Valor Unitário R\$	Valor Total R\$
Resma de papel sulfite	5	14,00	70,00

<i>Toner</i>	2	214,90	429,80
Canetas (caixa)	1	18,00	18,00
Grampos para papel (caixa)	3	6,90	20,70
Grampeador para papel	1	8,80	8,80
Almofada para carimbo	1	12,90	12,90
Total			560,20

REFERÊNCIAS

- 1 ANDO T. et al. Causal role of Helicobacter pylori infection in gastric cancer. **World J Gastroenterol.** v.12, p.181-6, 2006.
- 2 BARBOSA, J.A.; SCHINONNI, M. I. Helicobacter pylori: associação com o câncer gástrico e novas descobertas sobre os fatores de virulência. **Rev Ci Med Biol.** v.10, n.3, p. 254-262, 2011.
- 3 BRASIL, Conselho Nacional de Saúde, **Comitê Nacional de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.** Resolução Nº 466 de 12 de dezembro de 2012: diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. Brasília (DF): O Conselho; 2012.
- 4 CAVALCANTE, M. Q. et al. Helicobacter pylori vacA and cagA genotypes in patients from northeastern Brazil with upper gastrointestinal diseases. **Men. Inst. Oswaldo Cruz,** v.107, n.4, p. 561-563, jun. 2012.
- 5 COURA, J.R. Dinâmica das doenças Infeciosas e Parasitárias. 2ed. São Paulo: Atheneu, 2013.
- 6 ETUKUDO, O. M.; IKPEME, E. E.; EKANEM, E. E. Seroepidemiology of Helicobacter pylori infection among children seen in a tertiary hospital in Uyo, southern Nigeria. **Pan African Med J.,** v.12, n. 39, p. 237-244, 2012.

- 7 FIGUEIREDO C. et al. Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping: an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. **CancerInst.**, vol. 94, p. 1680-7, 2012.
- 8 FITZGERALD R.C. et al. International gastric cancer linkage consortium: hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. **J Med Genet**, v.47, p.436-444, 2010.
- 9 FRANCO, A. T. Regulation of gastric carcinogenesis by Helicobacter pylori virulence factors. **Cancer Res.**, v. 68, p.379-387, 2008.
- 10 GOODWIN, C. S. Campylobacter pylori become Helicobacter pylori. **Int J Bacteriol.**, v. 39, p. 353-405, 1989.
- 11 HOLTON, J. Clinical relevance of culture: why, how and when. **Helicobacter**, v. 2, Suppl. 1, p. 25-33, 1999.
- 12 INCA. Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro, 2014.
- 13 KRIENTIZ, W. Über das Auftreten von Spirochätenverschiedener Form in Mageninhalt bei Carcinoma Ventriculi. **Dtsch Med Wochenschr.** v. 28, p. 872, 1906.
- 14 MARSHALL, B. J. et al. Attempt to fulfil Koch's postulates for pyloric Campylobacter. **Med. J. Austr.** v. 142, n.8, p. 436-439, 1985.
- 15 MOBLEY, H. L. T. Helicobacter pylori urease. In: ACHTMAN, M.; SUERBAUM, S. (Ed.) Helicobacter pylori: molecular and cellular biology. Wymondham, United Kingdom: **HorizonScientific Press**, p. 155-170, 2001.
- 16 MURRAY, P. R. et al. **Microbiologia médica**. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.
- 17 NAMARA, M. D.; OMAR, E. Helicobacter pylori infection and the pathogenesis of gastric cancer: a paradigm for host-bacterial interactions. **Dig Liver Dis.**, n.10, v. 40, p.504-9, 2008.
- 18 NDIP, R. N.; MACKAY, W.G.; PALACIOS, J. L. Cloning and comparison of ten gene sequences of a Chilean H. pylori strain with other H. pylori strains revealed higher variability for VacA and CagA virulence factors. **Biol. Res.**, v.35, n.1, p. 67-84, 2003.
- 19 ROUQUAYROL, MZ; SILVA, MGC. **Epidemiologia & Saúde**. 7ed. Rio de Janeiro: MedBook, 2013.
- 20 STEER, H. W. Ultrastructure of cell migration through the gastric epithelium and its relationship to bacteria. **J ClinPathol.**, v. 28, p. 639-646, 1975.

- 21 TONKIC, A. et al. Epidemiology and diagnosis of helicobacter pylori Infection. **Helicobacter**, v. 17, Supl.1, p. 1–8, 2012.
- 22 YAMAOKA, Y. Mechanisms of Disease: Helicobacter pylorivirulence factors. **Nat. Rev. GastroenterolHepatol.** n. 7, v.11, p. 629-641, 2010.

APÊNDICE I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezado (a) Senhor (a),

Você está sendo convidado (a) a participar, como voluntário (a) da pesquisa sobre “ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DO *HELICOBACTER PYLORI* E SUA ASSOCIAÇÃO COM AS AFECÇÕES GÁSTRICAS EM IMPERATRIZ-MA”, cujo objetivo é avaliar o papel de uma bactéria chamada *Helicobacter pylori*, que causa as principais doenças gástricas. Você que apresenta sintomas de doenças no estômago e está sendo atendido neste serviço de saúde, poderá ser portador desta bactéria, por isso está sendo convidado a participar do estudo. A sua participação não é obrigatória, e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar o seu consentimento, sem sofrer nenhum tipo de prejuízo para o seu acompanhamento médico.

Caso compreenda e deseje participar, você será entrevistado, responderá algumas perguntas e fará alguns exames: endoscopia e de sangue. A endoscopia é um exame onde é introduzido, pela boca, um pequeno tubo flexível, que poderá gerar algum desconforto, para evitar isso, será aplicada uma injeção de um medicamento que minimizará o desconforto. Neste exame, serão colhidos pequenos fragmentos do seu estômago para serem analisados (biópsia). Será colhido também amostras de sangue para exames, pode haver dor local e ocasionar a formação de hematomas no local da punção. Porém, o risco de gravidade é mínimo para você. A colheita de sangue será feita por profissionais devidamente treinados, o que certamente tende a minimizar o desconforto causado e evitar a formação de hematomas no local da punção. A sua participação será muito importante para o conhecimento da infecção pelo *H. pylori* e poderá contribuir no futuro para a melhoria do controle da infecção em nosso país. No momento não há benefícios diretos para você, uma vez que o estudo visa descobrir os possíveis mecanismos de infecção e desenvolvimento de doenças por parte da bactéria, que se traduzirão em benefícios futuros na prevenção e no tratamento das doenças gástricas. Você não terá nenhuma despesa pessoal para a realização do estudo em qualquer uma de suas fases, incluindo exames e consultas e também não receberá nenhum pagamento relacionado à sua participação.

De acordo com as normas que regulamentam os aspectos éticos de pesquisas envolvendo seres humanos (Resolução 466/12 Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde) e em respeito aos voluntários desta pesquisa, todos os resultados só serão divulgados após a sua aceitação. Os resultados dos seus exames serão

entregues a você e serão mantidos em sigilo pelos pesquisadores, que se comprometem a utilizar esses resultados somente para os fins dessa pesquisa. Em nenhum momento você será identificado quando da exposição ou divulgação dos resultados finais deste estudo. A equipe de profissionais da saúde responsável pelo estudo o manterá informado (a) quanto ao progresso da pesquisa, de acordo com suas solicitações.

Este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em duas vias, com folhas rubricadas pelo pesquisador responsável e por você (responsável ou representante do sujeito da pesquisa). Na última folha do referido termo constam as duas assinaturas, uma do pesquisador responsável e outra sua (participante). Uma via do termo ficará retida com o pesquisador responsável e a outra será entregue a você que aceitou participar (representante ou responsável pelo sujeito da pesquisa). Na cópia que você receberá consta o telefone e endereço do pesquisador (a) responsável e do Comitê de Ética em Pesquisa, podendo tirar dúvidas do projeto e de sua participação antes e durante a pesquisa.

Em caso de dúvidas, queixas, ou para obter informações sobre o desenvolvimento da pesquisa, você poderá entrar em contato com: Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com Seres Humanos da Universidade Federal do Maranhão – Avenida dos Portugueses s/n, Campus Universitário do Bacanga, Prédio do CEB Velho, PPPG, Bloco C Sala 07, Tel (98) 3272-8708, email:cepufma@ufma.br; ou com a Pesquisadora Responsável, Prof^a. Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra – Rua Urbano Santos, S/N, Centro, Imperatriz-MA, Telefone: (99) 3529-6000, email: cidinhaenfaufc@yahoo.com.br. Em caso de concordância com este termo, por gentileza, assine as duas vias de igual teor.

Declaro aceita a inclusão dos meus dados na pesquisa.

Imperatriz, ____ de _____ de 2015.

Participante da pesquisa

Pesquisador Responsável

APÊNDICE II

Entrevista

Estudo Clínico e Epidemiológico do *Helicobacter pylori* e sua associação com as afecções gástricas em Imperatriz-MA”

CÓDIGO: _____ DATA: ____/____/____

Preenchido por: _____

1. IDENTIFICAÇÃO

- 1.1 Paciente: _____
- 1.2 Sexo: 1. Masculino 2. Feminino 1.3 Idade: _____
- 1.4 Data de Nascimento ____/____/____
- 1.5 : Naturalidade _____ 1.6 Procedência _____
- 1.7 Endereço: _____
- 1.8 Fones contato: _____ 1.9 Referência: _____
- 1.10 Cidades: _____ 1.11 Estado: _____
- 1.12 Qual parentesco como caso índice: _____

2. HISTÓRIA CLÍNICA

- 2.1) Queixa Principal: _____
- 2.2) Dor: 1. Queimação 2. Pontada 3. "Roendo" 4. Tipo "fome"
5. Outra: _____
- 2.3) Localização: 1. Epigástrica 2. Hipocôndrio direito 3. Costas
4. Outra: _____
- 2.4) Dor noturna: : 1. Freqüente 2. Rara 3. Nunca
- 2.5) Relação com o estresse: 1. Sim 2. Não
- 2.6) Alívio da Dor: 1. Alimentação 2. Antiácidos 3. Antagonista H2
4. Inibidor de bomba de próton 5. Outros: _____
- 2.7) Hematêmese : 1. Sim 2. Não. 2.8) Melena: 1. Sim 2. Não
- 2.9) Perda de peso? 1. Sim 2. Não Quantos quilos? _____ Há quanto tempo? _____
- 2.10) Empachamento? 1. Sim 2. Não 2.11) Azia: 1. Sim 2. Não
- 2.12) Disfagia? 1. Sim 2. Não
- 2.13) Endoscopia prévia? 1. Sim Quantas: _____ 2. Não
- Resultados: _____

-
- 2.14) História de úlcera na família? 1. Sim; Qual o parentesco? _____
2. Não
- 2.15) Câncer gástrico na família? 1. Sim; Qual o parentesco?
1.1 Irmão (ã); 1.2 Tio/Tia; 1.3 Pai; 1.4 Mãe; 1.5 Avô/Avó;
1.6 Filho(a); 1.7 Pai e Mãe Qual a idade de aparecimento do Câncer? _____
2. Não
- 2.16) Câncer na família em outros sítios? 1. Sim; Local _____
2. Não
- 2.17) Uso freqüente de AINES (Anti-inflamatórios Não-Esteroidais)?
1. Sim. Qual? _____ 2. Não
- 2.18) Em uso atual (Últimos 30 dias)? 1. Sim 2. Não
- 2.19) Fumante (atual) 1. Sim Idade de início: _____ Quantos maços/dia: _____
O que fuma? _____ Há quanto tempo? _____ Se parou, há quanto tempo? _____
2. Não
- 2.20) Etilista? 1. Sim Idade de início: _____ Quantidade: _____
O que bebe? _____ Há quanto tempo? _____ Se parou, há quanto tempo? _____
2. Não
- 2.21) Uso freqüente de antibióticos? 1. Sim 2. Não
- 2.22) Em uso atual (Últimos 30 dias)? 1. Sim Qual _____ 2. Não

2.23) Uso freqüente de anti-secretores? 1. Sim Qual: _____ 2. Não
 2.24) Em uso atual (Últimos 30 dias)? 1. Sim Qual: _____ 2. Não
 3. Comorbidades: HAS Sim Qual: _____ 2. Não
 DM Sim Qual: _____ 2. Não
 Outras: _____

3.CONDIÇÕES PSICO-SOCIAIS

3.1 Tipo de moradia: 1. Alvenaria; 2. Taipa; 3. Madeira; 4. Papelão; 5. Outro
 3.2 Quantos cômodos? _____ 3.3 Quantas pessoas residem? _____
 3.4 Possui rede de esgoto? 1. Sim 2. Não
 3.5 Possui água encanada? 1. Sim 2. Não
 3.6 Possui banheiro na casa? 1. Sim 2. Não
 3.7 Tipo de ingesta da água? 1. Sem tratamento 2. Filtrada 3. Fervida
 4. Ozonizada 5. Mineral 6. Outros _____
 3.8 Formação escolar: 1. Analfabeto 2. Semi-analfabeto 3. 1º grau incompleto
 4. 1º completo 5. 2º incompleto 6. 2º completo 7. 3º incompleto 8. Nível Superior
 3.9 Estado civil: 1. Solteiro 2. Casado 3. Divorciado 4. Outros _____
 3.10 Profissão: _____
 3.11 Renda mensal 1. < 1SM 2. 1SM a 2 SM 3. 2SM a 3SM
 4. 3SM a 5SM 5. > 5 SM

Números de irmãos _____ Número de irmãos mais novos _____
 Posição na família: _____

4.HÁBITOS ALIMENTARES

4.1 Ingesta frequente de defumados? 1. Sim Freqüência: _____ 2. Não
 4.2 Ingesta frequente de carnes secas/salgadas? 1. Sim Freqüência: _____ 2. Não
 4.3 Ingesta frequente de farináceos? 1. Sim Freqüência: _____ 2. Não
 4.4 Ingesta frequente de verduras/frutas cítricas? 1. Sim Freqüência: _____ 2. Não
 4.5 Forma de armazenamento/estocagem dos alimentos? _____
 4.5.1 Geladeira/Freezer: 1. Sim Uso habitual? _____ 2. Não
 4.5.2 "Salga" e "Seca" as carnes 1. Sim Freqüência: _____ 2. Não
 4.5.3 Outros: 1. Sim Qual? _____ 2. Não

ANEXO I

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



Continuação do Parecer: 1.304.308

em qualquer uma de suas fases, incluindo exames e consultas e também não receberá nenhum pagamento relacionado à sua participação. O estudo

visa descobrir os possíveis mecanismos de infecção e desenvolvimento de doenças por parte do *Helicobacter pylori*, que se traduzirão em benefícios futuros na prevenção e no tratamento das doenças gástricas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa esta bem elaborada tem objetivos possíveis de serem alcançados e materiais e métodos muito bons.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram apresentados.

Recomendações:

Todas as recomendações foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram acatadas e corrigidas pela pesquisadora e estão de acordo com a resolução 486/12 do CNS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_422363.pdf	18/10/2015 14:22:12		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_2.docx	18/10/2015 14:20:58	MARIA APARECIDA ALVES DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.doc	18/10/2015 14:20:19	MARIA APARECIDA ALVES DE OLIVEIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado.pdf	18/10/2015 14:11:56	MARIA APARECIDA ALVES DE OLIVEIRA	Aceito
Declaração do Patrocinador	termooutorgaFAPEMA.pdf	17/10/2015 14:09:13	MARIA APARECIDA ALVES DE	Aceito
Declaração de Pesquisadores	responsabilidade_pesquisador.pdf	17/10/2015 14:08:37	MARIA APARECIDA ALVES DE	Aceito
Declaração de	Responsabilidade_instituicao.pdf	17/10/2015	MARIA APARECIDA	Aceito

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 1.304.308

indivíduos dispépticos atendidos no Hospital

Municipal de Imperatriz (HMI). Palavras-chave: Helicobacter pylori. Fatores de virulência. Epidemiologia. Saúde pública.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a prevalência e o perfil genotípico das cepas de H. pylori e fazer estudo comparativo dos marcadores de virulência das cepas em amostras populacionais provenientes de indivíduos dispépticos atendidos no Hospital Municipal de Imperatriz (HMI).

Objetivo Secundário:

1. Avaliar a prevalência do H.pylori em amostras provenientes de pacientes dispépticos do Hospital Municipal de Imperatriz.
2. Avaliar a prevalência dos marcadores de virulência do H.pylori (cagA, cagE, vacS e alelos, vaci, oipA, iceA), fatores associados e desfechos clínicos em amostras provenientes de pacientes dispépticos do Hospital Municipal de Imperatriz.
3. Determinar se há associação dos fatores risco para as afecções gástricas e a presença de H.pylori nos pacientes dispépticos do Hospital Municipal de Imperatriz.
4. Determinar se há associação dos marcadores de virulência do H. pylori com as afecções gástricas de pacientes dispépticos do Hospital Municipal de Imperatriz.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O presente estudo possuirá riscos mínimos para os participantes, podendo causar um desconforto pelo tempo exigido para a entrevista ou ainda algum constrangimento pelo conteúdo abordado. A endoscopia é um exame onde é introduzido, pela boca, um pequeno tubo flexível, que poderá gerar algum desconforto, para evitar isso, será aplicada uma injeção de um medicamento que minimizará o desconforto. Neste exame, serão colhidos pequenos fragmentos do seu estômago para serem analisados (biópsia). Será colhido também amostras de sangue para exames, pode haver dor local e ocasionar a formação de hematomas no local da punção. Porém, o risco de gravidade é mínimo para você. A colheita de sangue será feita por profissionais devidamente treinados, o que certamente tende a minimizar o desconforto causado e evitar a formação de hematomas no local da punção.

Benefícios:

O entrevistado não terá nenhum benefício direto, onde o mesmo poderá se recusar a participar da pesquisa, tendo em vista que a sua participação será mediante a assinatura de um termo de consentimento. Os participantes não terão nenhuma despesa pessoal para a realização do estudo

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
UF: MA Município: SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ESTUDO CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DO HELICOBACTER PYLORI E SUAS ASSOCIAÇÕES COM AS AFECÇÕES GÁSTRICAS EM IMPERATRIZ-MA

Pesquisador: MARIA APARECIDA ALVES DE OLIVEIRA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 44678814.2.0000.5087

Instituição Proponente: FUNDACAO UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHAO

Patrocinador Principal: FUND DE AMPARO A PESQUISA AO DESEN CIENTIFICO E TECNOLÓGICO DO MARANHÃO - FAPEMA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.304.308

Apresentação do Projeto:

O *H.pylori* infecta mais de 50% da população mundial, sendo o agente causal mais importante de gastrite, úlcera péptica e Linfoma MALT de baixo grau, considerado pela Organização Mundial de Saúde como carcinógeno tipo I para o câncer gástrico. Os estudos de marcadores genéticos do *H. pylori* são ferramentas importantes para a análise dos fatores de virulência, dos mecanismos patogênicos e de susceptibilidade do microrganismo. A identificação das cepas que expressam os genótipos mais virulentos torna-se importante para averiguar sua relação com o desenvolvimento das principais afecções gástricas, com o objetivo de identificar, desde as etapas iniciais, populações com alto risco para essas afecções e buscar formas de prevenção eficazes. Diversos estudos demonstraram que a prevalência e o genótipo de *H. pylori* variam bastante de acordo com a região geográfica, bem como o impacto clínico da virulência das cepas. Dessa forma, justifica-se a importância da realização de estudos clínicos e epidemiológicos e de genotipagem das cepas circulantes de *H. pylori* no Estado do Maranhão, a fim de obter resultados que possam ser utilizados para guiar políticas de saúde pública. Nessa proposta irá ser avaliada a prevalência e o perfil genotípico das cepas de *H. pylori* e fazer estudo comparativo dos marcadores de virulência das cepas em amostras populacionais provenientes de

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética **CEP:** 65.080-040
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)3272-8708 **Fax:** (98)3272-8708 **E-mail:** cepufma@ufma.br

Continuação do Parecer: 1.304.308

Instituição e Infraestrutura	Responsabilidade_instituicao.pdf	14:07:55	ALVES DE OLIVEIRA	Aceito
Outros	Autorizacao_local_pesquisa.pdf	17/10/2015 13:54:07	MARIA APARECIDA ALVES DE	Aceito
Outros	resposta_parecer_pendente.docx	17/10/2015 13:50:22	MARIA APARECIDA ALVES DE	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTO.pdf	17/10/2015 13:45:46	MARIA APARECIDA ALVES DE	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO LUIS, 30 de Outubro de 2015

Assinado por:
FRANCISCO NAVARRO
(Coordenador)

Endereço: Avenida dos Portugueses, 1966 CEB Velho
 Bairro: Bloco C, Sala 7, Comitê de Ética CEP: 65.080-040
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)3272-8708 Fax: (98)3272-8708 E-mail: cepufma@ufma.br