



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS SOCIAIS, SAÚDE E TECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM SAÚDE E
TECNOLOGIA**

VICTOR PEREIRA LIMA

**ESTUDO DO GENÓTIPO *cagA* do *Helicobacter pylori* E SUA ASSOCIAÇÃO
COM OS FATORES SOCIOECONÔMICOS E AS AFECÇÕES GÁSTRICAS NO
OESTE DO MARANHÃO, BRASIL**

IMPERATRIZ

2021

VICTOR PEREIRA LIMA

**ESTUDO DO GENÓTIPO *cagA* do *Helicobacter pylori* E SUA ASSOCIAÇÃO
COM OS FATORES SOCIOECONÔMICOS E AS AFECÇÕES GÁSTRICAS NO
OESTE DO MARANHÃO, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para dissertação.

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

IMPERATRIZ

2021

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a)
autor(a).

Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Pereira Lima, Victor.

Estudo do genótipo cagA do Helicobacter pylori e sua associação com os fatores socioeconômicos e as afecções gástricas no oeste do Maranhão, Brasil / Victor Pereira Lima. - 2021.

56 f.

Orientador(a): Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra. Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Saúde e Tecnologia/ccsst, Universidade Federal do Maranhão, Imperatriz, MA, 2021.

VICTOR PEREIRA LIMA

**ESTUDO DO GENÓTIPO *cagA* do *Helicobacter pylori* E SUA ASSOCIAÇÃO
COM OS FATORES SOCIOECONÔMICOS E AS AFECÇÕES GÁSTRICAS NO
OESTE DO MARANHÃO, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Tecnologia da Universidade Federal do Maranhão, como requisito parcial para dissertação.

Aprovado em: ___/___/_____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra (Orientadora)
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof. Dr. Márcio Flávio Moura de Araújo (1º membro)
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Prof. Dr. Marcelino Santos Neto (2º membro)
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof. Dr. Marcelo Donizetti Chaves (1º Suplente)
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Prof. Dr. Leonardo Hunaldo dos Santos (2º Suplente)
Universidade Federal do Maranhão (UFMA)

Aos meus pais, Francisca Vilneide Pereira e Itapoan Martins Lima Júnior.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Federal do Maranhão, pelo subsídio ofertado.

À Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA), pelo financiamento da presente pesquisa.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Tecnologia (PPGST) da Universidade Federal do Maranhão. À coordenação e aos professores pelo ensinamento e pela troca realizada durante esta fase.

Em especial a minha querida orientadora Dra. Maria Aparecida Alves de Oliveira Serra, que me ensinou todos os dias com sua perseverança, paciência, bondade e inteligência. O seu exemplo me ensinou tão quanto suas palavras e seu desejo que sua jornada na pesquisa alcance novos níveis todos os dias.

Aos colegas que o Programa de Pós-graduação em Saúde e Tecnologia que me fortaleceram e me alegraram com a irmandade formada que levarei para a vida. Também as minhas amigas Andrea Barros Fernandes de Sousa, Ariel Santos da Rocha, Carla Patrícia Cunha Correa, Giana Gislanne da Silva de Sousa, pelo carinho e apoio nos piores momentos.

Aos meus irmãos mais velhos Kamilla Lima Farias e Luan Rogério Pereira Lima, por me ensinarem tanto sobre a vida e serem meu alicerce, independentemente da distância ou diferenças. Amo vocês. E, aos meu pais, Francisca Vilneide Pereira e Itapoan Martins Lima Júnior que mesmo com toda dificuldade, sempre se esforçaram para oferecer o melhor para mim.

LIMA, V. P. **Estudo do genótipo *cagA* do *Helicobacter pylori* e da associação com os fatores socioeconômicos e as afecções gástricas no oeste do Maranhão, Brasil.** Dissertação (Mestrado em Saúde e Tecnologia) – Centro de Ciências Sociais Saúde e Tecnologia, Universidade Federal do Maranhão. Imperatriz, 2021.

RESUMO

Aproximadamente, mais da metade da população mundial esteja infectada pela *Helicobacter pylori*. No entanto, a prevalência da infecção varia entre diferentes regiões, com maiores taxas nos países em desenvolvimento, quando comparados aos desenvolvidos. Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das doenças gástricas relacionadas à infecção por *H. pylori* dependem da genética do hospedeiro, dos fatores ambientais e da virulência bacteriana. Entre os fatores de virulência, destaca-se o genótipo *cagA*, sendo diretamente associado com as afecções gástricas mais graves, devido à codificação da oncoproteína CagA, injetada na célula epitelial gástrica, por meio do sistema de secreção tipo IV, que altera os sinais de transdução, mecanismos de apoptose e citoesqueleto das células. Ademais, outros fatores do hospedeiro podem influenciar a patogênese da infecção por *H. pylori*, como condições socioeconômicas e comportamentos de risco. Desta forma, objetivou-se identificar cepas *cagA*-positivas da *Helicobacter pylori*, no Maranhão, de modo a investigar associações entre o genótipo, os dados socioeconômicos e as afecções gástricas. Estudo realizado de outubro de 2015 a fevereiro de 2018, em serviço público de endoscopia, em Imperatriz, Maranhão. Informações sobre fatores socioeconômicos foram coletadas por meio de formulário semiestruturado, aplicado na sala de espera do serviço. As características clínicas e diagnósticos endoscópicos foram obtidas nos prontuários dos pacientes. A genotipagem das cepas foi realizada por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), em amostras de tecido gástrico, com teste da urease positivo para *H. pylori*. Para verificar a associação entre as variáveis, aplicou-se o teste qui quadrado de *Pearson* (nível de significância de $p < 0,05$), cujo efeito foi medido pela razão de chance. Estudo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Maranhão, conforme parecer nº 1.304.308. Incluíram-se no estudo 751 pacientes dispépticos, com média de idade de 43,8 anos, destes, 68,3% eram mulheres, 50,3% tinham menos de 10 anos de estudo, 66,7% casados, 73,8% com renda mensal inferior a um salário mínimo, 83,5% viviam com menos de cinco pessoas, 55,7% não possuíam rede de esgoto, 52,5% consumiam água não tratada, 67,5% não etilista e 82% não fumante. A prevalência de *H. pylori* foi de 52,7%, apresentando associação com renda inferior a um salário mínimo ($p < 0,0001$; OR: 1,94; IC 95%: 1,39-2,70) e consumo de água não tratada ($p = 0,03$; OR: 1,37; IC 95%: 1,02- 1,83). Os homens ($p = 0,01$; RC=0,27; IC95%=0,094-0,817) apresentaram menor chance de desenvolverem gastrite. A prevalência do genótipo

cagA foi de 25,5% das cepas. A baixa renda foi inversamente associada à presença do gene *cagA*, mesmo após ajustes. A água não tratada se mostrou associada à presença do genótipo *cagA* nas análises univariada (RC =2.55; IC 95%: 1.008-6.48; p= 0,03) e multivariada (RC = 2.89; IC 95%: 1.08-7.67; p = 0,03). Não houve associação entre as cepas *cagA*-positivas com as afecções gastrite, úlcera péptica e esofagite. O estudo mostrou que a água não tratada foi associada à presença do genótipo *cagA* da *Helicobacter pylori*, no oeste do Maranhão, e não estava associada às doenças gastrointestinais investigadas.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Gastropatias; Gastrite; Úlcera péptica; Esofagite.

LIMA, V. P. **Study of the *Helicobacter pylori cagA* genotype and association with socioeconomic factors and gastric disorders in western Maranhão, Brazil.** Dissertation (Master's Degree in Health and Technology) – Center for Social Sciences Health and Technology, Federal University of Maranhão. Imperatriz, 2021.

ABSTRACT

Approximately more than half of the world's population is infected with *Helicobacter pylori*. However, the prevalence of the infection varies between different regions, with higher rates in developing countries compared to developed ones. The mechanisms involved in the development of gastric diseases related to *H. pylori* infection depend on host genetics, environmental factors and bacterial virulence. Among the virulence factors, the *cagA* genotype stands out, being directly associated with the most severe gastric affections, due to the encoding of the CagA oncoprotein injected into the gastric epithelial cell through the type IV secretion system, which alters the transduction signals, mechanisms of apoptosis and the cytoskeleton of cells. Furthermore, other host factors can influence the pathogenesis of *H. pylori* infection, such as socioeconomic conditions and risk behaviors. Thus, the aim of this study was to identify *cagA*-positive strains of *Helicobacter pylori* in Maranhão, investigating associations between genotype, socioeconomic data and gastric disorders. Study conducted from October 2015 to February 2018, in a public endoscopy service, in Imperatriz, Maranhão. Information on socioeconomic factors was collected through a semi-structured form applied in the waiting room of the service. Clinical characteristics and endoscopic diagnoses were obtained from the patients' charts. The genotyping of the strains was performed by polymerase chain reaction (PCR) in gastric tissue samples, with a positive urease test for *H. pylori*. To verify the association between variables, Pearson's chi-square test was applied (significance level of $p < 0.05$) and its effect was measured using the odds ratio. The study was approved by the Ethics Committee for Research with Human Beings of the Federal University of Maranhão. The study included 751 dyspeptic patients with a mean age of 43.8 years, 68.3% were women, 50.3% had less than 10 years of education, 66.7% married, 73.8% had income monthly less than the minimum wage, 83.5% lived with less than five people, 55.7% did not have a sewage system, 52.5% consumed untreated water, 67.5% did not drink and 82% did not smoke. The prevalence of *H. pylori* was 52.7%, with an association with income below the minimum wage ($p < 0.0001$; OR: 1.94; 95% CI: 1.39-2.70) and consumption of untreated water ($p=0.03$; OR: 1.37; 95% CI: 1.02-1.83). Men ($p=0.01$; OR=0.27; 95%CI=0.094-0.817) were less likely to develop gastritis. The prevalence of the *cagA* genotype was 25.5% of the strains. Low income was inversely associated with the presence of the *cagA* gene, even after adjustments. Untreated water was

associated with the presence of the *cagA* genotype in univariate (OR = 2.55; 95% CI: 1.008-6.48; p = 0.03) and multivariate (OR = 2.89; 95% CI: 1.08-7.67; p = 0.03). There was no association between the *cagA*-positive strains with gastritis, peptic ulcer and esophagitis affections. The study showed that untreated water was associated with the presence of the *Helicobacter pylori cagA* genotype in southwestern Maranhão and was not associated with the investigated gastrointestinal diseases.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Gastropathies; Gastritis; Peptic ulcer; Esophagitis.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REFERENCIAL TEÓRICO	13
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA <i>Helicobacter pylori</i>	13
2.2 DIAGNÓSTICO DA <i>Helicobacter pylori</i>	14
2.2.1 Métodos invasivos	14
2.2.2 Métodos não invasivos	15
2.3 PATOGÊNESE DA <i>Helicobacter pylori</i>	17
2.4 ILHA DE PATOGENICIDADE <i>cag</i> (<i>cag-PAI</i>).....	19
2.5 GENÓTIPO <i>cagA</i>	21
4 OBJETIVOS	23
4.1 GERAL.....	23
4.2 ESPECÍFICOS	23
5 MATERIAIS E MÉTODO	24
5.1 DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO	24
5.2 AMOSTRA	24
5.3 COLETA DE DADOS	25
5.4 ANÁLISE DE DADOS.....	26
5.5 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	27
6 RESULTADOS	28
7 DISCUSSÃO	34
8 CONCLUSÃO	38
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE A – FORMULÁRIO SEMIESTRUTURADO	50
ANEXO	52

1 INTRODUÇÃO

Estima-se que mais da metade da população mundial está infectada com *Helicobacter pylori*, dentre sintomáticos e assintomáticos. Contudo, observa-se variação na prevalência da infecção entre as diferentes regiões, com taxas elevadas nos países em desenvolvimento, em comparação com países desenvolvidos (HOOI *et al.*, 2018; SJOMINA *et al.*, 2018).

Estudos demonstram que em populações da África, América Latina, Caribe e Ásia, a prevalência da infecção por *H. pylori* varia entre 50% e 80%. Em populações europeias e norte americanas, estima-se que as taxas dessa infecção variam entre 20% e 40% da população (ZAMANI *et al.*, 2018; HOOI *et al.*, 2018).

O risco de infecção por *H. pylori* pode ser atribuído a diversos fatores, como condições socioeconômicas e sanitárias precárias, casas superlotadas, consumo de água não tratada, higiene precária e consumo de alimentos contaminados, além de hábitos etilistas e tabagistas (AZIZ; KHALIFA; SHARAF, 2015; KOTILEA; BONTEMS; TOUATI, 2019; MLADENOVA; DURAZZO, 2018; QUAGLIA; DAMBROSIO, 2018).

Estudos revelam associação entre a infecção por *H. pylori* e diversas afecções gastrointestinais, incluindo esofagite, gastrite crônica, úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico (GOH *et al.*, 2011; HSU *et al.*, 2007; YAMAOKA, 2010). Atualmente, a infecção crônica por *H. pylori* é considerada importante fator de risco para adenocarcinoma gástrico, cerca de 90% dos pacientes com câncer gástrico são infectados por esta bactéria (IARC, 2014; LI, PEREZ, 2018).

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento das doenças gástricas relacionadas à infecção por *H. pylori* dependem da relação entre a genética do hospedeiro, os fatores ambientais e a virulência bacteriana (COVER; BLASER, 2009). A progressão e a gravidade das afecções associadas ao *H. pylori* são determinados por vários fatores de virulência da bactéria (KAO; SHEU; WU, 2016; WHITMIRE; MERRELL, 2019).

Os genes pertencentes à ilha de patogenicidade *cag* (*cag*-PAI) estão entre os mais amplamente estudados fatores de virulência do *H. pylori*. A *cag*-PAI é uma região de, aproximadamente, 40kb, contendo 31 genes que codificam componentes do sistema de secreção do tipo IV (T4SS), que injeta moléculas efetoras nas células gástricas epiteliais, afetando o estado inflamatório da mucosa, por meio da infiltração

de células polimorfonucleares e do aumento da produção de interleucinas (BACKERT; TEGTMEYER, 2017; PARK *et al.*, 2018).

O gene *cagA* é um dos marcadores da *cag*-PAI, responsável por codificar a proteína CagA, injetada no citoplasma das células gástricas, por meio do T4SS, e interage com os sistemas de transdução, alterando funções celulares, podendo induzir a proliferação anormal de células epiteliais gástricas e alteração dos fenótipos celulares, caracterizando o processo da carcinogênese gástrica (TAKAHASHI-KANEMITSU; KNIHGT; HATAKEYAMA, 2020).

Estudos evidenciam que indivíduos infectados com cepas que expressam o gene *cagA* são mais propensos a desenvolver câncer gástrico do que aqueles infectados com cepas *cagA*-negativas (AMJAD *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2014; OLBERMANN *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2018).

No Maranhão, um dos estados mais pobres do nordeste brasileiro, nenhum estudo relacionado à infecção por cepas *cagA*-positivas foi realizado. O estado tem a segunda maior prevalência de câncer gástrico entre homens e a terceira maior prevalência entre as mulheres, no Brasil. Na cidade de Imperatriz, segunda maior população do estado, houve aumento significativo da prevalência de câncer de estômago nos últimos anos (INCA, 2018).

Portanto, o conhecimento epidemiológico dos marcadores de virulência da *H. pylori* na região permitirá traçar estratégias para diminuir ou evitar as doenças associadas a esta bactéria, conhecer os fatores de risco e, principalmente, as populações mais susceptíveis, de modo a contribuir para elaboração de protocolos de prevenção e tratamento eficazes.

Ao considerar que o gene *cagA* se mostra como importante marcador de virulência do *H. pylori*, uma vez que está envolvido em mecanismos moleculares que acarretam aparecimento do câncer gástrico, torna-se importante conhecer esse genótipo nas cepas circulantes de Imperatriz, região ainda não investigada, bem como os fatores envolvidos na aquisição e relação com as doenças gastroduodenais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA *Helicobacter pylori*

Atualmente, considerada problema de saúde pública, a infecção por *Helicobacter pylori* está disseminada globalmente e abrange mais da metade da população mundial, atingindo prevalência em torno de 4,4 bilhões de indivíduos infectados, sejam estes sintomáticos ou assintomáticos (PARK *et al.*, 2018, IDOWU *et al.*, 2019).

As taxas de prevalência variam entre 20% e 40% em países desenvolvidos e podem alcançar até 90% em países em desenvolvimento, pois a infecção por *H. pylori* está diretamente atrelada a fatores como baixa condição socioeconômica, higiene precária, superlotação nas residências, nível de urbanização, saneamento precário e comportamentos de risco, como tabagismo e consumo de álcool (ANSARI; YAMAOKA, 2020; IDOWU *et al.*, 2019).

Em metanálise realizada no intuito de avaliar a prevalência da infecção por *H. pylori*, constataram-se altas taxas de prevalência no continente Africano (79.1%), na América Latina e Caribe (63,4%) e na Ásia (54,7%) (HOOI *et al.*, 2018). Fator preocupante, tendo em vista que a Organização Mundial da Saúde (OMS) classificou o *H. pylori*, no ano de 1994, como carcinogêneo do tipo I em humanos (IARC, 2014).

Outra revisão sistemática, realizada com 37 estudos que abrangeram 22 países, evidenciou prevalência por volta de 70% em indivíduos com idade próxima aos 60 anos, na América Central e do Sul, e na Ásia, no final da década de 1990 e início de 2000 (PETELEIRO *et al.*, 2014).

No Brasil, observa-se diferença regional na prevalência do *H. pylori*, com maiores taxas evidenciadas nas Regiões Norte e Nordeste, em detrimento da Região Sul do país. Estudo realizado no Amazonas evidenciou prevalência de 82%, em Fortaleza 79%, Goiás 66%, São Paulo 35% e Porto alegre 30% (REIS JÚNIOR *et al.*, 2012; BARBOSA *et al.*, 2018; BORGES *et al.*, 2019; TOSCANO *et al.*, 2018; SALES *et al.*, 2019).

No Maranhão, não é de ciência dos autores algum estudo que avalie a prevalência da infecção por *H. pylori* no estado, no entanto, observa-se esta necessidade, tendo em vista que o predomínio da infecção difere entre os grupos populacionais, dentro de um mesmo país, em relação à raça, etnia e localização geográfica, isto a depender do grau de exposição ao agente etiológico, pelos fatores

culturais e ambientais aos quais os indivíduos estão expostos (BARBOSA; SCHINONNI, 2011; IDOWU *et al.*, 2019).

Apesar da alta prevalência encontrada, vêm sendo demonstrado consistentemente que o predomínio do *H. pylori* está diminuindo nos países em desenvolvimento, sugerindo que a infecção acabará com o passar dos anos. No entanto, este argumento não considera os grupos étnicos, a migração e as populações economicamente desfavorecidas, nas quais as taxas de infecção são, geralmente, mais altas (BURUCOA; AXON, 2017).

A maioria dos indivíduos permanecem assintomáticos ou com afecções gástricas leves e apenas uma pequena porcentagem desenvolve neoplasias relacionadas à presença de *H. pylori*. Essa grande variabilidade nas manifestações clínicas da infecção por *H. pylori* é estabelecida pela relação entre os fatores de virulência bacteriana, ambientais e genéticos e a resposta imune do hospedeiro (YOON; KIM, 2015; BURUCOA; AXON, 2017). Desta forma, estudar apenas os fatores de virulência pode, às vezes, ser insuficiente para determinar o risco para o desenvolvimento do câncer gástrico e outras doenças.

2.2 DIAGNÓSTICO DA *Helicobacter pylori*

Existem vários métodos de diagnóstico de detecção de *H. pylori*, e a escolha geralmente depende da disponibilidade de materiais, da população a ser investigada e do grau de experiência do profissional que irá realizar o exame (IDOWU *et al.*, 2019). Os métodos diagnósticos da infecção por *H. pylori* podem ser divididos em testes invasivos e não invasivos. Os invasivos dependem da realização da Endoscopia Digestiva Alta (EDA) para coleta de biópsias, entre estes, encontram-se o teste rápido de urease, a cultura microbiológica e o exame histopatológico. Entre os não invasivos, podem ser incluídos os testes sorológicos, pesquisa de antígeno do *H. pylori* nas fezes (HpSA), o Enteroteste e o teste respiratório com ureia marcada com isótopos de carbono (C^{13} e C^{14}).

2.2.1 Métodos invasivos

A endoscopia digestiva alta trata-se de procedimento invasivo realizado por meio da introdução do endoscópio na cavidade orofaríngea do indivíduo, no intuito visualizar o sistema digestivo superior, necessita de pelo menos 8 horas de jejum, sendo necessário o uso anestesia tópica Cloridato de Lidocaína *Spray* a 10% e uma dose de 5mg de Diazepam via oral. Além disso, o endoscópio possui capacidade de

pinçar o epitélio gástrico, no intuito de realizar os exames necessários para determinar o diagnóstico do paciente.

Para detecção do *H. pylori*, o teste rápido de urease detecta a bactéria por meio da produção de urease pela *H. pylori*, após a coleta do fragmento gástrico. A amostra de tecido é adicionada em meio contendo ureia e indicador de pH, a urease produzida pela bactéria cliva ureia em amônia e CO₂, levando à alcalinização do meio e da mudança da cor do indicador de pH, alterando o meio de amarelo para rosa em até 24 horas (GARZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Outro método utilizado é a cultura do micro-organismo, a qual possui sensibilidade menor do que as biópsias, no entanto, apresenta sensibilidade de 90% e especificidade de 100%, quando bem realizada. Este teste ainda pode ser utilizado para verificar a sensibilidade aos antibióticos (VELAPATIÑO *et al.*, 2006; GARZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014; IDOWU *et al.*, 2019).

O exame histopatológico é considerado o método padrão ouro para detecção da infecção por *H. pylori* e, ainda, fornece as características da condição da mucosa gástrica, como grau de inflamação, presença de displasia, metaplasia e neoplasias. Apesar da importância, este método não é utilizado na rotina clínica, por ser procedimento de alto custo e, caso não seja realizado pelo profissional adequado e com tempo de experiência, a sensibilidade e especificidade do teste pode variar de 53% a 90% (VELAPATIÑO *et al.*, 2006; MALFERTHEINER *et al.*, 2012; GARZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

Discute-se a possibilidade de realizar o rastreio precoce do câncer gástrico por meio da endoscopia periódica, julgando que a vigilância endoscópica em pacientes de alto risco seja benéfica, no entanto, necessita-se de mais estudos prospectivos, em grandes populações, para determinar o intervalo de vigilância ideal (YOON; KIM, 2015).

2.2.2 Métodos não invasivos

Entre os exames não invasivos, destaca-se a técnica ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*), um dos métodos mais utilizados que se baseia na detecção de anticorpos Anti-Hp, com sensibilidade e especificidade que varia entre 60% e 100% (GARZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

O teste respiratório com ureia marcada é realizado por meio da ingestão de líquido contendo ureia marcada com C¹³ ou C¹⁴. Caso exista a infecção por *H. pylori* no

indivíduo, a ureia será metabolizada em amônia e $^{13}\text{CO}_2$ ou $^{14}\text{CO}_2$ que são exalados pelos pulmões, os quais podem ser medidos no ar exalado. O CO_2 coletado em balão específico segue para análise por espectrometria de massa (no caso do C^{13}) ou de cintilação líquida (para o C^{14}), evidenciando a presença do *H. pylori* (COELHO, 1998; GARZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014).

A sensibilidade e especificidade do teste respiratório ultrapassam 90% na maioria dos estudos, como em estudo realizado com crianças que mostrou sensibilidade de 95,5% e especificidade de 99,0% (CARDINALLI; ROCHA; ROCHA, 2003). Outro, com crianças de comunidade urbana de Fortaleza, apresentou sensibilidade e especificidade de 100% (GONÇALVES, 2010). Desta forma, este teste pode ser usado em estudos epidemiológicos e no controle da erradicação da infecção, por ser não invasivo (DAHLERUP *et al.*, 2011).

A pesquisa de antígenos de *H. pylori* nas fezes (HpSA) têm se mostrado como outro método não invasivo de grande valor para o diagnóstico da infecção. Este é realizado por meio de um imunoenensaio enzimático para o diagnóstico da infecção ativa e de acompanhamento terapêutico de erradicação. As amostras podem ser armazenadas durante 24h, em temperatura ambiente ou até 72h a 4°C (GARZA-GONZÁLEZ *et al.*, 2014). Esse teste é tão acurado quanto o teste respiratório com ureia marcada, mostrando-se eficaz no controle da erradicação da bactéria e ainda menos oneroso, com resultado rápido e sem necessidade de equipamentos sofisticados (VAIRA; MALFERTHEINER; MERGRAUD, 2000).

O Enteroteste é um teste utilizado para obtenção de suco gástrico e detecção do *H. pylori*. Neste método, é coletado suco gástrico e feito PCR, conseguindo sensibilidade de 75% para cultura de pacientes, sabidamente positivos (PEREZ-TRALLERO *et al.*, 1995). É ingerido um cordão com cápsula contendo um fio no interior. Após 1 hora, o fio é retirado e o suco gástrico aderido ao cordão será utilizado para testes moleculares e/ou cultura (PEREZ-TRALLERO *et al.*, 1995). Os resultados obtidos com esse método são variáveis, com sensibilidade de 75% a 100% (SAMUELS *et al.*, 2000; TORRES *et al.*, 2001; WANG *et al.*, 2003; VELAPATIÑO *et al.*, 2006; ARBOLEDA *et al.*, 2013).

Outro método utilizado é o ensaio de PCR (Reação em Cadeia de Polimerase), devido à alta sensibilidade. Em estudo que avaliou comparou o PCR com a cultura, observou-se taxa de prevalência maior (48,9%) no método de PCR do que na cultura (25,9%), com diferença de 23%. O motivo da ampla margem no resultado dos dois

métodos pode ser devido à inviabilidade de algumas cepas de *H. pylori* em meio ágar, conforme relatado por alguns autores (IDOWU *et al.*, 2019). Além disso, o PCR pode ser utilizado de amostras coletadas de métodos invasivos e não invasivos que contenham amostra com densidade bacteriana e, ainda, permite visualizar as cepas bactérias circulantes nos indivíduos (LEHOURS *et al.*, 2003).

O PCR é capaz de amplificar o fragmento de DNA específico, a partir de sequência de DNA molde. Essa técnica requer a utilização de “*primers*” que são complementares ao DNA de interesse. A partir disso, a DNA polimerase (Taq-DNA polimerase) promove a síntese de DNA por adição de nucleotídeos complementares durante as etapas do termociclador (desnaturação, anelamento e extensão). Posteriormente, após a realização da “corrida dos géis”, é capaz de ser identificado o gene de interesse pela visualização das bandas (CLAYTON *et al.*, 1992).

2.3 PATOGÊNESE DA *Helicobacter pylori*

A infecção por *H. pylori* é um dos fatores de risco mais associados ao desenvolvimento do câncer gástrico, sendo este tipo de neoplasia a terceira causa de morte mais prevalente por câncer no mundo (COVER; LACY; OHI, 2020). Apesar da alta prevalência, mesmo com a alta predominância de *H. pylori* no mundo, 80% destes permanecem sem evidência clínica de alguma afecção e apenas uma pequena porcentagem desenvolve a neoplasia gástrica em si (VINAGRE *et al.*, 2018).

A variabilidade da apresentação clínica da infecção por *H. pylori* é o resultado da interação entre os fatores do hospedeiro (fatores genéticos e resposta imune do indivíduo), fatores ambientais e fatores de virulência bacteriana (VINAGRE *et al.*, 2018; CHANG; YEH; SHEU, 2018).

Em revisão realizada por Chang, Yeh & Sheu (2018), verificou-se que os fatores de virulência da *H. pylori* são associados a três processos patogênicos principais que incluem: capacidade de colonização da bactéria ao tecido gástrico, sobrevivência aos mecanismos imunológicos inatos e potência na indução das afecções gástricas.

Os fatores bacterianos, como a produção de urease e a presença de flagelos auxiliam no processo de colonização do epitélio gástrico, no entanto, não estão implicados na doença gástrica em si (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

A urease possibilita a sobrevivência do *H. pylori* às condições ácidas extremas do estômago, fornecendo mecanismo de aclimação que regula o pH periplasmático do ambiente gástrico (CAMILO; SUGIYAMA; TOUATI, 2017; KAO, SHEU, WU, 2016).

A atividade da urease intrabacteriana garante a resistência da *H. pylori* ao suco gástrico, sendo regulada pelo canal de ureia que controla a entrada e saída de ureia, mediante as condições gástricas, o que promove equilíbrio do pH intrabacteriano. Além disso, também é encontrada urease na superfície da bactéria que fica responsável por clivar a ureia em dióxido de carbono e amônia, produzindo o hidróxido de amônia, quando a amônia se combina com a água. Desta forma, a *H. pylori* consegue sobreviver ao inóspito ambiente gástrico, quando o hidróxido de amônia neutraliza o microambiente ácido próximo à bactéria (KAO, SHEU, WU, 2016).

Além disso, a morfologia espiralada, combinada com a presença do flagelo, é essencial para mobilidade do *H. pylori* que permite a bactéria penetrar a camada protetora de muco da superfície da mucosa gástrica (CAMILO; SUGIYAMA; TOUATI, 2017). Estudo anterior mostra que a motilidade mediada por flagelos é imprescindível para formação de colônia por *H. pylori* em camundongos e a mutagênese de praticamente qualquer gene do sistema de motilidade impossibilita a capacidade a colonização do *H. pylori* no estômago (KAO; SHEU; WU, 2016).

Quando o *H. pylori* coloniza a camada de mucosa que reveste o epitélio gástrico, ocorre interação das adesinas bacterianas com os receptores celulares, protegendo as bactérias do deslocamento ocasionado pelo peristaltismo e o esvaziamento gástrico. Assim, as bactérias conseguem obter substratos metabólicos e nutrientes para melhorar o crescimento por meio da liberação de toxinas que danificam as células hospedeiras. Apesar dos flagelos não participarem diretamente no processo de adesão celular, os reguladores que controlam os genes relacionados aos flagelos também afetam a expressão da adesina. Portanto, o processo de formação de flagelos e o papel deste na patogênese do *H. pylori* necessitam ser investigados (KAO; SHEU; WU, 2016).

Os fatores de virulência responsáveis pelo escape imune ajudam o *H. pylori* a escapar da depuração imune do hospedeiro e permitem a persistência no estômago humano (CHANG; YEH; SHEU, 2018). No entanto, as proteínas da bactéria ativam a resposta inflamatória do hospedeiro, aumentando as concentrações de gastrina plasmática, interleucina-1 β (IL-1 β), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8), Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α) e secreção de ácido gástrico (CRABTREE *et al.*, 1991; YAMAOKA *et al.*, 2004).

Essa resposta imunológica desencadeada pela infecção do *H. pylori* é acumulada de forma quantitativa e qualitativa, no decorrer dos anos, gerando resposta

inflamatória crônica, responsável por ocasionar danos a longo prazo (MICHEL *et al.*, 2014). O dano ao DNA induzido pela infecção por *Helicobacter pylori* nas células epiteliais gástricas é o principal fator que contribui para o desenvolvimento do câncer gástrico (CAMILO; SUGIYAMA; TOUATI, 2017).

Existe relação entre várias doenças gastrointestinais, incluindo gastrite, esofagite, úlcera péptica, úlcera duodenal e adenocarcinoma gástrico à infecção por *H. pylori* (KAO; SHEU; WU, 2016). A resposta imune vigorosa causa inflamação na mucosa gástrica e incapacidade de erradicar o micro-organismo do estômago, gerando infecção persistente que desempenha papel decisivo no desenvolvimento destas afecções. No entanto, este é um processo de longo prazo que leva várias décadas e é influenciado pelo ambiente gástrico, fatores do hospedeiro e de virulência bacteriana. Os fatores de virulência do *H. pylori* que são mais estabelecidos como contribuintes para patogenicidade, e o desenvolvimento do câncer gástrico é a oncoproteína CagA, presentes nas cepas *cagA*-positiva do *H. pylori*, e a Ilha de Patogenicidade do Gene Associado à Citotoxina (*cagPAI*), entre outras proteínas geradas por marcadores de virulência que não serão abordados neste estudo (ANSARI; YAMAOKA, 2020).

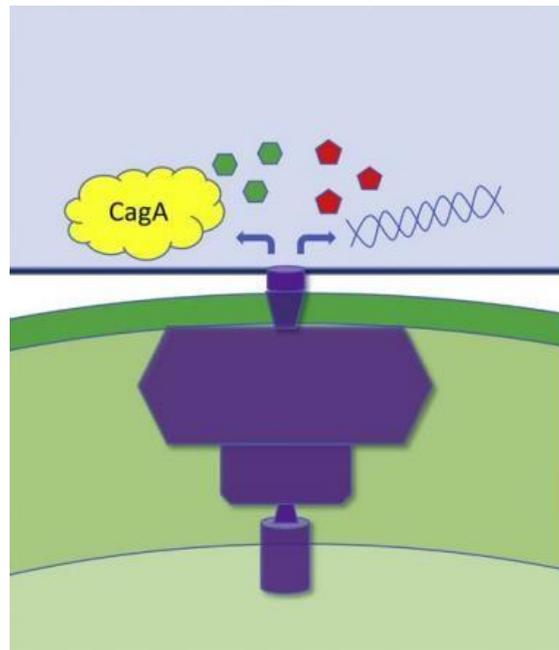
2.4 ILHA DE PATOGENICIDADE *cag* (*cag-PAI*)

A ilha de patogenicidade *cag*, denominada como *cagPAI*, é um locus gênico considerado fator de virulência do *H. pylori*, encontrado em algumas cepas, cuja presença, de forma completa, está associada a diversas afecções gástricas. O *cagPAI*, geralmente, codifica cerca de 31 genes, embora em algumas cepas, ele possa ser interrompido e, em outras, somente o *cagA* possa estar fora da ilha. O conteúdo e a ordem dos genes no *cagPAI* são altamente conservados e organizados e codificam um sistema de secreção do tipo IV (T4SS) (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

Os T4SSs são estruturas multiproteicas na superfície celular responsáveis por injetar moléculas efetoras nas células hospedeiras, na qual elas interrompem ou cooptam as vias de sinalização da célula hospedeira (GROHMANN *et al.*, 2018). Acredita-se que o *cagPAI* carrega pelo menos seis genes homólogos aos sistemas de secreção do tipo IV (T4SSs) e, quando funcionante, o T4SS do *H. pylori* é responsável por translocar a oncoproteína CagA e outras citotoxinas da bactéria para o citoplasma

da célula gástrica hospedeira, ao entrar em contato com as células do epitélio gástrico, conforme Figura 1 (KAO; SHEU; WU, 2016).

Figura 1- Sistema de Secreção do Tipo IV (T4SS) do *Helicobacter pylori* translocando a oncoproteína CagA para o interior da célula gástrica, 2021



Fonte: COVER; LACY; OHI, 2020.

O T4SS do *H. pylori* foi relatado como *pillus* de diâmetro que varia de 14-70 nm, podendo ser alterado devido às diferentes condições de cultura bacteriana e aos procedimentos de coloração. Acredita-se que diversos genes sejam essenciais para montagem do T4SS, enquanto outros são necessários para função (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

A patogenicidade do *H. pylori* também depende de outros componentes do T4SS, como CagL, Cagl e CagU, sendo o CagL encontrado na ponta de T4SS, responsável pela interação da arginina-glicina-aspartato (RGD), com a integrina $\alpha 5\beta 1$ do hospedeiro, essencial para translocação do CagA (CAMILO; SUGIYAMA; TOUATI, 2017) Além disso, mediante abordagem de mutagênese sistêmica precoce para determinar os genes essenciais para função *cagPAI*, foram identificados 17 genes necessários para tradução da oncoproteína CagA, que está altamente associada às afecções gástricas mais graves (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

2.5 GENÓTIPO *cagA*

Existe diversidade de genótipos das cepas do *Helicobacter pylori*. Os produtos dessas cepas desencadeiam atividades intracelulares nas células hospedeiras, por meio de mediadores e citocinas que resultam em diferentes graus de respostas inflamatórias e, conseqüentemente, distintas condições patológicas (VINAGRE *et al.*, 2018).

O gene de virulência *cagA* da *Helicobacter pylori* é um dos fatores de virulência mais estudados atualmente, pela relação com afecções gástricas mais graves. Este gene, pertencente à ilha de patogenicidade *cag* (*cag-PAI*), codifica a oncoproteína CagA que possui peso molecular entre 120kb e 145kb (IDOWU *et al.*, 2019).

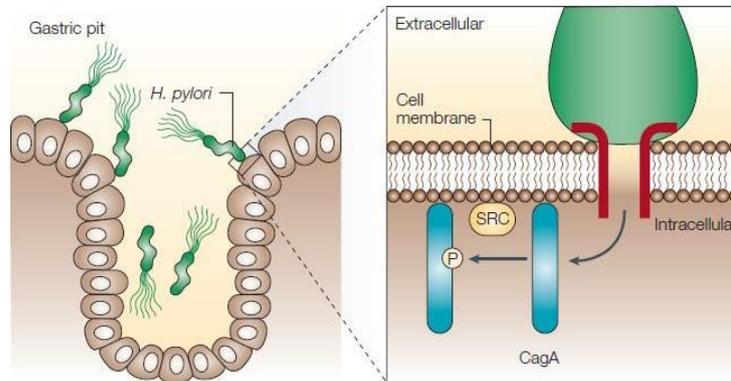
A proteína bacteriana CagA é translocada pelo Sistema de Secreção do Tipo IV (T4SS) para o citoplasma da célula epitelial gástrica hospedeira (KAO, 2016). A entrada da oncoproteína CagA requer T4SS intacto, mas não está claro se ele é injetado pelo *pilus* ou se é apresentado à superfície da célula hospedeira e, então, internalizado ativamente pela membrana plasmática do hospedeiro (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

Após ser injetada nas células hospedeiras, a oncoproteína CagA pode alterar vias de transdução de sinal intracelular que facilita a transformação maligna nas células epiteliais gástricas do hospedeiro e causa a inflamação gástrica pelo aumento da secreção de IL-8, o que predispõe à instabilidade genética e ao processo de carcinogênese. Além disso, também pode causar alterações epigenéticas que, por sua vez, acarreta regulação negativa de genes supressores de tumor (CHANG; YEH; SHEU, 2018).

A proteína CagA no citoplasma da célula epitelial gástrica pode alterar os mecanismos de sinalização celulares de maneira dependente da fosforilação pela tirosina quinase da família SRC e independente da fosforilação, conforme Figura 2. O CagA fosforilado liga-se à fosfatase SHP-2 e afeta a adesão, propagação e migração da célula, prejudicando a formação de pedestais de células do epitélio gástrico, a alteração do citoesqueleto, afetando a proliferação de células e estimulando as células do epitélio gástrico a secretar IL-8. Os efeitos independentes de fosforilação, ainda, permanecem obscuros, no entanto, foi identificada interação do CagA com o receptor do fator de crescimento de hepatócitos do hospedeiro, que contribui para proliferação

celular e inflamação através da via de sinalização Akt, que ativa o NF- κ B e a b-catenina (KAO, 2016).

Figura 2 - Translocação da oncoproteína CagA para célula epitelial gástrica, 2021.



Fonte: Hatakeyama, 2004.

A CagA é uma proteína altamente imunogênica, associada epidemiologicamente com o câncer gástrico (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019). A prevalência da infecção por cepas de *H. pylori* cagA-positivas nos países ocidentais é de quase 60% e de cerca de 90% nos países asiáticos, sendo caracterizadas como as diretamente ligadas ao desenvolvimento da gastrite aguda, úlcera gástrica e desenvolvimento de câncer gástrico (KAO, 2016).

A variação geográfica parece desempenhar papel importante no perfil de virulência das cepas de *H. pylori*, sugerindo relação entre a ancestralidade microbiana e o hospedeiro, e não necessariamente a localização geográfica em si determina a gravidade da doença. No entanto, faz-se necessário conhecer a prevalência das cepas mais virulentas do *H. pylori* para determinar o risco de afecções graves que os indivíduos de determinada região possam apresentar (JAVED; SKOOG; SOLNICK, 2019).

4 OBJETIVOS

4.1 GERAL

Identificar o genótipo *cagA* da *Helicobacter pylori*, no oeste do Maranhão, nordeste do Brasil, e associá-lo às variáveis socioeconômicas e às afecções gástricas, como a gastrite, úlcera péptica e esofagite.

4.2 ESPECÍFICOS

- Identificar a prevalência da infecção por *H. pylori* e do genótipo *cagA* em pacientes dispépticos;
- Verificar associação entre a infecção por *H. pylori* e o genótipo *cagA* com os dados socioeconômicos dos indivíduos avaliados;
- Averiguar os fatores socioeconômicos associados às afecções gástricas mais prevalentes na amostra;
- Determinar associação entre a infecção por *H. pylori* e o genótipo *cagA* com as afecções gástricas (gastrite, esofagite e ulcera péptica).

5 MATERIAIS E MÉTODO

5.1 DELINEAMENTO E LOCAL

Trata-se de estudo observacional, com abordagem quantitativa e corte transversal. A pesquisa foi realizada em serviço público de endoscopia, na cidade de Imperatriz, Maranhão, Região Nordeste do Brasil. A cidade está localizada no oeste do estado do Maranhão, possui território de 1.368,98 km e conta com população de, aproximadamente, 252.320 habitantes.

De acordo a Resolução 44/2011 da Comissão de Intergestores Bipartite do Estado do Maranhão (CIB-MA), o município é a referência da 9ª Região de Saúde composta por quinze municípios, com posterior adição do município de Carolina, e macrorregião no atendimento de alta complexidade para mais oito municípios que em 2010 totalizava cobertura de 759.112 pessoas.

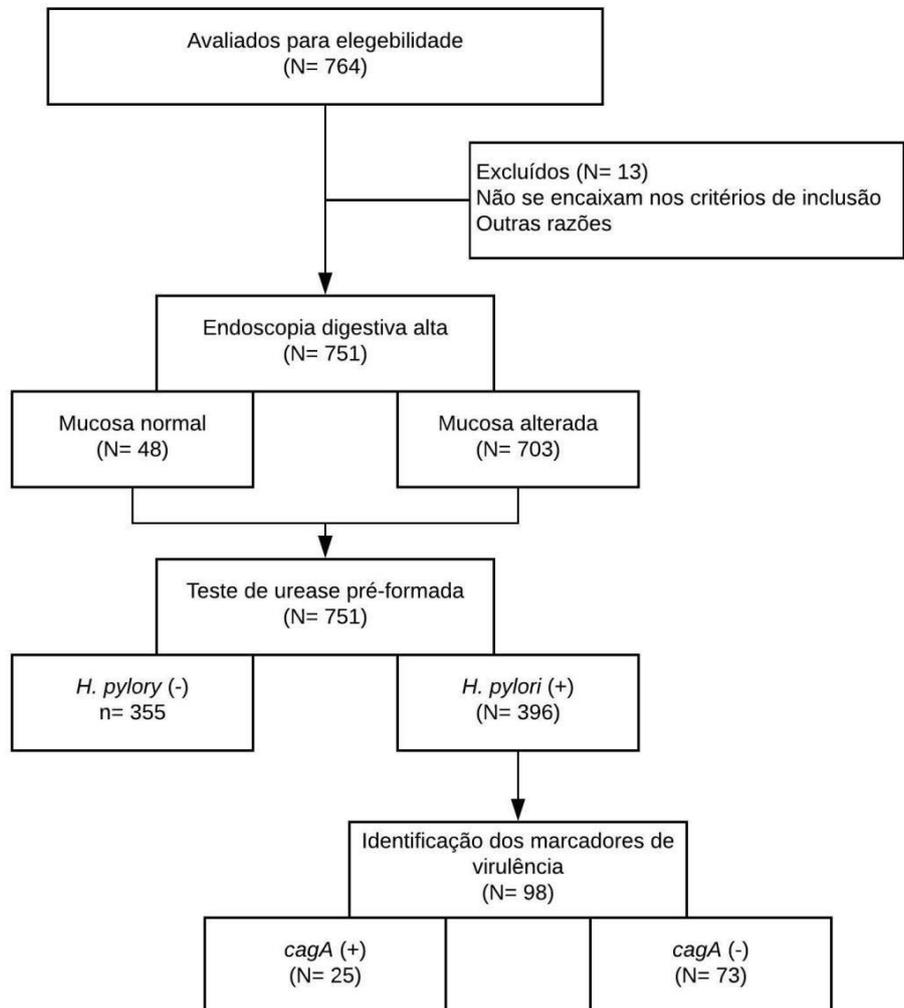
5.2 AMOSTRA

A amostra foi selecionada por conveniência, em serviço público de endoscopia, de acordo com os critérios de elegibilidades estabelecidos. Incluíram-se no estudo pessoas com idade igual ou superior a 18 anos de ambos os sexos, com indicação médica para realizar Endoscopia Digestiva Alta (EDA).

Excluíram-se pacientes que estavam em período gestacional ou lactação, fizeram uso de antibiótico ou de medicações antissecretórias gástricas nas duas semanas anteriores à EDA, com distúrbios da fisiologia gástrica, como vagotomia, cirurgia prévia de ressecção gástrica, síndrome de *Zollinger-Ellison* ou estenose pilórica que impossibilitasse realização da endoscopia.

Total de 751 pessoas participaram do estudo, 396 destes estavam infectados com *H. pylori*. Para o cálculo amostral, aplicou-se a fórmula para populações finitas, considerando o nível de confiança de 90% ($Z_{\alpha/2} \approx 1.645$), erro amostral de 10%, tamanho da população de 396 pacientes infectados com *H. pylori* e prevalência do gene *cagA*, com valor conservador correspondente a 50%. Baseado na aplicação da fórmula, o tamanho amostral necessário é de 59 participantes, no entanto, para garantir maior representatividade da amostra total, optou-se por avaliar 98 amostras de tecidos gástricos. A pesquisa foi conduzida com pacientes dispépticos e com indicação médica para realização de Endoscopia Digestiva Alta (EDA), conforme Figura 3.

Figura 3 - Fluxograma da coleta de dados dos pacientes dispépticos, 2020.



Fonte: dados primários.

5.3 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada em outubro de 2015 a fevereiro de 2018, na sala de espera do serviço público de endoscopia, com pacientes selecionados de forma convencional, após esclarecimento dos objetivos e métodos da pesquisa. Aqueles que concordaram assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e foram submetidos à entrevista.

Utilizou-se de formulário semiestruturado para levantamento dos dados, o qual abrangia as características socioeconômicas dos pacientes (sexo, idade, escolaridade, renda, estado civil e tipo de consumo de água) e as características clínicas, que foram coletadas no prontuário dos pacientes (Apêndice A). O formulário

utilizado foi avaliado anteriormente à pesquisa, por meio de pré-teste aplicado com 10 pacientes e revisado conforme as fragilidades observadas.

O teste rápido de urease foi realizado em duas amostras de tecidos gástrico (antro e corpo), durante a endoscopia, conforme recomendado para detecção da *Helicobacter pylori* (UTONI, GRAHAM, 2015). O DNA foi extraído da mucosa gástrica, usando o kit de extração de DNA QIAmp® (QIAGEN, Hilden, Alemanha), de acordo com as recomendações do fabricante. A concentração de DNA foi determinada espectrofotometricamente, usando Nano-drop 2000 (Thermo Scientific, Wilmington, NC, EUA), e DNA armazenado à - 20° C até o uso.

O gene *cagA* foi amplificado usando os *primers* e as condições de termociclagem descritas no estudo de Queiroz (2015). A cepa LPB1010 da *H. pylori* foi usada como controle positivo e a cepa padrão Tx30A da *H. pylori* e água destilada foram usados como controle negativo. O sistema GeneAmp PCR 9700 (Applied Biosystems, Foster City, CA) foi adotado para todas as reações. Os produtos gerados da amplificação foram colocados em gel de agarose 2%, com coloração com brometo de etídio para eletroforese e, posteriormente, analisados em transiluminador de luz ultravioleta.

5.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados na pesquisa foram tabulados e analisados com apoio do programa estatístico SPSS, versão 22.0 para Windows®. As variáveis dependentes do estudo incluíram a *H. pylori* positiva e o genótipo *cagA*, enquanto os fatores socioeconômicos e as afecções gástricas foram as variáveis independentes. Inicialmente, cada variável foi testada em análise univariada.

As associações foram testadas usando o teste *qui-quadrado* ou exato de *Fischer*, sendo significância estatística o $p < 0,05$. Todas as variáveis com valores de $p < 0,20$ foram incluídas em modelo de regressão logística completa. O *odds ratio* (OR) e os intervalos de confiança (IC95%) foram usados para medir a força das associações. O teste *Hosmer-Lemeshow* foi usado para avaliar o ajuste do modelo de regressão logística.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal do Maranhão (CEP – UFMA), conforme parecer nº 1.304.308.

6 RESULTADOS

Entre os 764 pacientes dispépticos analisados na clínica pública de endoscopia, 13 foram excluídos do estudo porque as biópsias gástricas e os resultados do teste de urease não foram encontrados e, deste modo, a amostra total do estudo foi de 751 pacientes.

Na amostra estudada, 68,3% eram do sexo feminino, 50,3% tinham menos de 10 anos de estudo, 66,7% eram casados, 73,8% tinham renda mensal inferior a um salário mínimo (R\$ 954,00), 83,5% viviam com menos de cinco pessoas, 55,7% moravam em casa sem acesso à rede de esgoto, 52,5% consumiam água potável sem tratamento, 67,5% não bebiam álcool e 82% não fumantes (Tabela 1). A idade dos pacientes variou entre 18 e 88 anos, com média de 43,8 anos (desvio padrão: 16,3).

A prevalência de infecção de *H. pylori* foi de 52,7%. Evidenciou-se que os pacientes que possuíam renda mensal inferior a um salário mínimo ($p < 0,0001$; OR: 1,94; IC 95%: 1,39-2,70) e aqueles que consumiam água potável não tratada ($p = 0,03$; OR: 1,37; IC 95%: 1,02- 1,83) apresentaram maior chance de serem infectados por *H. pylori*, conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Associação entre as variáveis socioeconômicas e a infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes dispépticos atendidos em clínica pública de endoscopia do município de Imperatriz, Maranhão, 2020.

Variáveis	<i>Helicobacter pylori</i>		p-value	OR	95%IC
	Sim n=396 n (%)	Não n=355 n (%)			
Sexo					
Homem	117 (29,5)	121 (34,1)	0,18	0,81	0,59-1,10
Mulher	279 (70,5)	234 (65,9)			
Idade (anos)					
≤ 45	220 (55,5)	193 (54,3)	0,74	1,04	0,78-0,85
≥ 45	176 (44,5)	162 (46,7)			
Escolaridade (anos de estudo)					
≤ 10	205 (51,7)	173 (48,7)	0,40	1,12	0,84-1,50
≥ 10	191 (48,3)	182 (51,3)			
Estado Civil					
Casado	269 (67,9)	232 (65,3)	0,45	0,89	0,65-1,20
Solteiro	127 (32,1)	123 (34,7)			
Renda (salário mínimo)					
≤ 1	316 (79,7)	238 (67,1)	<0,001	1,94	1,39-2,70

≥ 1	80 (20,3)	117 (32,9)			
Número de pessoas vivendo na mesma casa					
≤ 5	334 (84,3)	293 (82,5)			
≥ 5	62 (15,7)	62 (17,5)	0,50	1,14	0,77-1,67
Saneamento básico adequado					
Sim	173 (43,6)	160 (45,1)			
Não	223 (56,4)	195 (54,9)	0,70	0,94	0,70-1,26
Consumo de água					
Tratada	193 (48,7)	201 (56,6)			
Não tratada	203 (51,3)	154 (43,4)	0,03	1,37	1,02-1,83
Etilismo					
Sim	132 (33,3)	112 (31,5)			
Não	264 (66,7)	243 (68,5)	0,60	1,08	0,79-1,47
Tabagismo					
Sim	74 (18,6)	61 (17,1)			
Não	322 (81,4)	294 (82,9)	0,59	1,10	0,76-1,61

Fonte: dados primários.

Quanto às afecções gástricas dos pacientes analisados, 97,9% apresentaram alguma alteração na endoscopia. A maior prevalência na amostra foi de gastrite (82,6%), destes, em maioria, gastrite de antro (79,0%), em detrimento a de corpo (21,0%). Também foram evidenciados 20,4% de prevalência de úlcera péptica e 18,3% esofagite.

Na Tabela 2, os pacientes do sexo masculino ($p=0,01$; $RC=0,27$; $IC95\%=0,094-0,817$) apresentaram menor chance de desenvolverem gastrite. Observou-se que o sexo masculino apresentou menor chance de desenvolver a gastrite de antro ($p=0,01$; $RC=0,33$; $IC95\%=0,138-0,803$) e não houve associação com a gastrite de corpo ($p=0,44$; $RC=0,53$; $IC95\%=0,105-2,731$).

Tabela 2- Distribuição dos dados socioeconômicos, segundo as afecções gástricas dos pacientes dispépticos atendidos em clínica pública de endoscopia do município de Imperatriz, Maranhão, 2020.

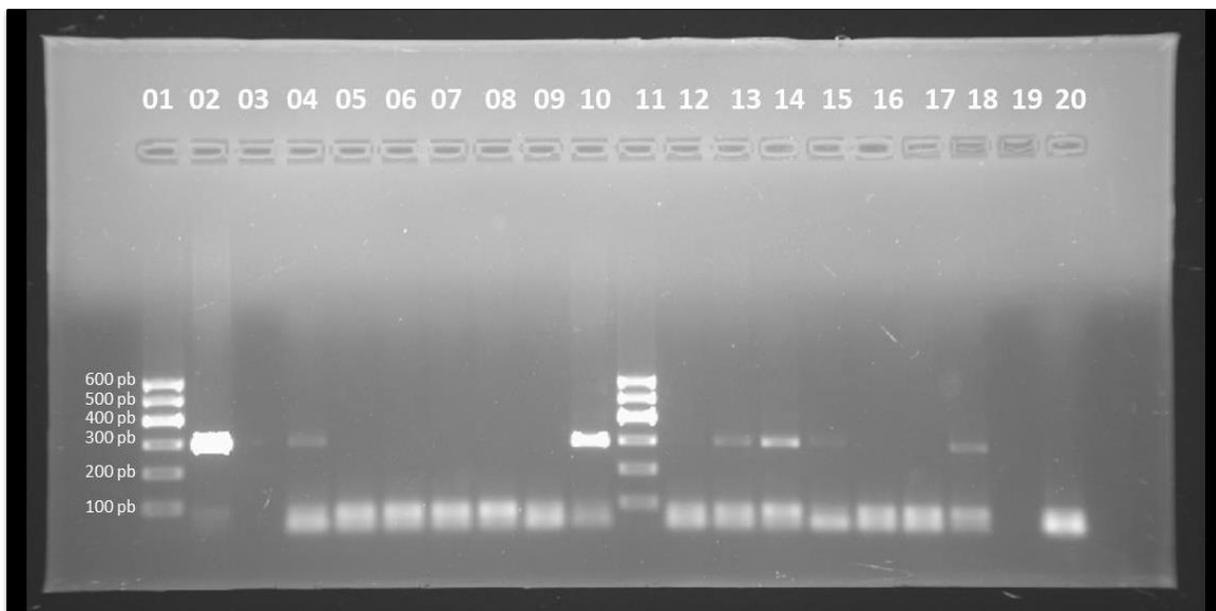
Variáveis	Esofagite n=18		Gastrite n=81		Úlcera péptica n=20	
	n (%)	<i>p-value</i>	n (%)	<i>p-value</i>	n (%)	<i>p-value</i>
Sexo						
Masculino	08 (44,4)	0,28	23 (28,3)	0,01	07 (35,0)	0,88
Feminino	10 (55,5)		58 (71,6)		13 (65,0)	
Faixa etária (anos)						
< 45	05 (27,7)	0,62	25 (30,8)	0,41	06 (30,0)	0,77
> 45	13 (72,2)		56 (69,1)		14 (70,0)	
Escolaridade (anos de estudo)						

< 8	08 (44,4)		42 (51,8)	0,42	08 (40,0)	
> 8	10 (55,5)	0,60	39 (48,1)		12 (60,0)	0,31
Renda familiar (salário mínimo)						
< 1	05 (27,7)		25 (30,8)	0,27	04 (20,0)	
> 1	13 (72,2)	0,93	56 (69,1)		16 (80,0)	0,34
Água tratada						
Sim	06 (33,3)		34 (41,9)	0,70	08 (40,0)	
Não	12 (66,6)	0,36	47 (58,0)		12 (60,0)	0,77
Etilismo						
Sim	10 (55,5)		34 (41,9)	0,70	03 (15,0)	
Não	08 (44,4)	0,22	47 (58,0)		17 (85,0)	0,57
Tabagismo						
Sim	04 (22,2)		14 (17,2)	0,25	08 (40,0)	
Não	14 (77,7)	0,73	67 (82,7)		12 (60,0)	0,77

Fonte: dados primários.

Selecionaram-se aleatoriamente 98 peças gástricas dos 396 pacientes dispépticos com urease positiva acolhidos na clínica pública de endoscopia, na qual foram submetidas ao PCR para identificação do gene *cagA* da *Helicobacter pylori*. A Figura 4 ilustra um dos géis de agarose das diversas amostras avaliadas.

Figura 4 - Gel de agarose para visualização das bandas do gene *cagA* da amostra gástrica *H. pylori* positiva.



Fonte: dados primários.

Da esquerda para direita, tem-se:

01 - Ladder 3uL	11 - Ladder 3uL	
02 - Controle (+)	12 - PM497 -	
03 -	13 - PM492 +	
04 - PM505 +	14 - PM963 +	Gel: 1,6%
05 - PM506 -	15 - PM515 +	V: 100V
06 - PM507 -	16 - PM525 -	T: 40min
07 - PM508 -	17 - PM526 -	CagA: 298pb
08 - PM510 -	18 - PM537 +	
09 - PM511 -	19 -	
10 - PM514 +	20 - Controle (-)	

A prevalência do gene *cagA* foi de 25,5% nos 98 pacientes. A análise univariada revelou que os pacientes com renda mensal inferior a um salário mínimo eram menos propensos a serem infectados por cepas *cagA*-positivas ($p=0,02$; OR: 0,35; IC 95%: 0,13-0,91) e aqueles que consumiam água potável não tratada tinham mais do que o dobro do risco de serem infectados por cepas *cagA*-positivas ($p= 0,03$; OR: 2,55; IC de 95%: 1,008-6,48), conforme Tabela 3.

Tabela 03 - Associação entre as variáveis socioeconômicas e a *Helicobacter pylori cagA* positiva em pacientes dispépticos atendidos em clínica pública de endoscopia do município de Imperatriz, Maranhão, 2020.

Variáveis	<i>cagA</i>		<i>p-value</i>	OR	95%IC
	Sim n=25 n (%)	Não n=73 n (%)			
Sexo					
Homem	08 (32)	25 (34,2)	0,83	0,80	0,34-2,38
Mulher	17 (68)	48 (65,8)			
Idade (anos)					
≤ 45	08 (32)	24 (32,8)	0,93	0,96	0,36-2,53
≥ 45	17 (68)	49 (67,2)			
Escolaridade (anos de estudo)					
≤ 10	16 (64)	33 (45,2)	0,08	2,15	0,84-5,50
≥ 10	09 (36)	40 (54,8)			
Estado Civil					
Casado	16 (64)	50 (68,4)	0,67	1,22	0,47-3,17
Solteiro	09 (36)	23 (31,6)			
Renda (salário mínimo)					
≤ 1	13 (52)	55 (75,3)	0,02	0,35	0,13-0,91
≥ 1	12 (48)	18 (24,7)			
Número de pessoas vivendo na mesma casa					

≤ 5	18 (72)	57 (78,1)	0,53	0,72	0,25-2,03
≥ 5	07 (28)	16 (21,9)			
Saneamento básico adequado					
Sim	07 (28)	25 (47,9)	0,06	0,42	0,15-1,13
Não	18 (72)	38 (52,1)			
Consumo de água					
Tratada	10 (40)	46 (63,1)	0,03	2,55	1,00-6,48
Não tratada	15 (60)	27 (36,9)			
Etilismo					
Sim	12 (48)	30 (41,1)	0,54	1,32	0,53-3,29
Não	13 (52)	43 (58,9)			
Tabagismo					
Sim	05 (20)	14 (19,1)	0,92	1,05	0,33-3,29
Não	20 (80)	59 (80,9)			

Fonte: dados primários.

A análise multivariada mostrou que os pacientes com renda mensal inferior a um salário mínimo permaneceram menos propensos a apresentar o gene *cagA* ($p=0,02$; OR: 0,31; IC 95%: 0,11-0,84), enquanto aqueles que consumiram água potável não tratada apresentaram maior probabilidade de ter o gene *cagA* ($p=0,03$; OR: 2,89; IC de 95%: 1,08-7,67).

Na Tabela 4, observa-se que 96% das cepas *cagA*-positivas estavam presentes nos pacientes com alterações endoscópicas da mucosa gástrica. O genótipo *cagA* foi mais frequente entre os pacientes com diagnóstico de esofagite (20%), gastrite (80%), gastrite de antro (60%) e úlceras pépticas (28%).

Tabela 4 – Distribuição das afecções gástricas, segundo o *status cagA* dos pacientes dispépticos dos pacientes dispépticos atendidos em clínica pública de endoscopia do município de Imperatriz, Maranhão, 2020.

Variáveis	<i>cagA</i>		<i>p-value</i>	OR	95%IC
	Sim n=25 n (%)	Não n=73 n (%)			
Alteração endoscópica					
Sim	24(96,0)	72(98,6)	0,42	3,00	0,18-49,83
Não	01(4,0)	01(1,36)			
Esofagite					
Sim	05(20,0)	13(17,8)	0,80	1.15	0,36-3,64
Não	20((80,0)	60(82,1)			
Gastrite					
Sim	20(80,0)	61(83,5)	0,68	0,78	0,24-2,50
Não	05(20,0)	12(16,4)			

Gastrite antro						
Sim	15(60,0)	49(67,1)	0,51	0,73	0,28-1,87	
Não	10(40,0)	24(32,8)				
Gastrite de corpo						
Sim	00(0,0)	09(12,3)	0,06	1,39	1,22-1,58	
Não	25(100)	64(87,6)				
Úlcera péptica						
Sim	07(28,0)	13(17,8)	0,27	1,79	0,62-5,17	
Não	18(72,0)	60(82,1)				

Fonte: dados primários.

Conforme a Tabela 4, não houve associação estatística entre as alterações endoscópicas e o genótipo *cagA* positivo nos pacientes analisados.

7 DISCUSSÃO

Atualmente, a prevalência da infecção por *H. pylori* exibe tendência decrescente nas regiões desenvolvidas do mundo. No entanto, as regiões subdesenvolvidas e os países em desenvolvimento continuam a ter altas taxas de infecção por *H. pylori* (ZAMANI *et al.*, 2018; HOOL *et al.*, 2018). No Brasil, as regiões menos desenvolvidas são as mais afetadas, devido aos diferentes níveis de urbanização, ao saneamento, ao acesso à água potável, às condições ambientais e comportamentais dos indivíduos e ao status socioeconômico nessas regiões (LIMA *et al.*, 2008; HOOL *et al.*, 2018).

Este estudo identificou prevalência de infecção por *H. pylori* de 52,7% nos pacientes com dispepsia atendidos na clínica de saúde pública que oferece atendimento a pessoas de mesma origem étnica e, principalmente, de baixa renda. Esses dados encontrados são semelhantes às taxas de infecção observadas em economias menos desenvolvidas do mundo (KOTILEA; BONTEMS; TOUATI, 2019) e a outros estudos realizados nas Regiões Norte e Nordeste do Brasil (SILVA-FERNANDES *et al.*, 2011; SILVA *et al.*, 2014; ARRUDA *et al.*, 2009). Contudo, essa prevalência difere das taxas encontradas nas Regiões Sul e Sudeste do Brasil, áreas com as melhores condições socioeconômicas e de saúde no país (SALES *et al.*, 2019; TOSCANO *et al.*, 2018).

Evidenciou-se, a partir deste estudo, que os pacientes com renda mais baixa e aqueles que consumiam água potável não tratada tinham maior probabilidade de serem infectados, sugerindo que o baixo nível econômico, juntamente com o acesso ao saneamento básico, são fatores importantes para infecção por *H. pylori*. Similaridades foram relatadas em estudos envolvendo outras populações, em que fatores socioeconômicos (LIM *et al.*, 2013; MENTIS *et al.*, 2015) e fonte de água (AZIZ, KHALIFA, SHARAF 2015; BRECKAN *et al.*, 2016) são provavelmente as principais razões para alta prevalência de infecção por *H. pylori*.

Constatou-se que o gene *cagA* esteve presente em 25,5% das amostras, menos prevalente do que relatado em estudos anteriores, realizados em outras regiões do Brasil, cuja prevalência do gene *cagA* foi de, aproximadamente, 85% em cidades do Norte (VINAGRE *et al.*, 2015) e Nordeste (GONÇALVES *et al.*, 2013), e 33% no Sul (RAMIS *et al.*, 2013) e 45% no Sudeste (KAGUE *et al.*, 2010). Até o

momento, não é de ciência de autores estudo que evidencie a prevalência das cepas *cagA*-positivas do *H. pylori* no Maranhão.

Estudos que examinaram a sequência completa das cepas do *cag*-PAI da *H. pylori*, em todas as populações biogeográficas do mundo, encontraram variações étnicas e geográficas na frequência da cepa *cagA* equivalendo a 95%, 58% e 28% das cepas da África Ocidental e Ásia, Europa e América Latina, respectivamente (OLBERMANN *et al.*, 2010). Assim, a baixa frequência encontrada na América Latina é semelhante à encontrada neste estudo. Taxas semelhantes também foram relatadas em estudos realizados no Paquistão (AHMAD *et al.*, 2009) e na Jordânia (NIMRI *et al.*, 2006), com taxas de 24,2% e 26,4%, respectivamente.

O presente estudo também buscou identificar os principais fatores relacionados à presença do genótipo *cagA* em pacientes com dispepsia. Apesar da baixa renda ter sido associada a um fator de risco para infecção por *H. pylori*, foi associada como fator protetor à presença do gene *cagA*. Isto sugere que as más condições de vida influenciam a aquisição de vários patógenos, incluindo *H. pylori* (KOTILEA; BONTEMS; TOUATI, 2019), todavia, pode ser que tais condições não estejam envolvidas na transmissão de cepas mais virulentas, como o genótipo *cagA*.

Os achados deste estudo sugerem associação entre o consumo de água potável não tratada e a presença do genótipo *cagA*, mesmo após ajuste. Esses dados sugerem que a água potável não tratada pode ser importante veículo de transmissão para cepas patogênicas de *H. pylori* na região. As vias de transmissão mais amplamente aceitas de *H. pylori* são oral-oral e fecal-oral. No entanto, evidências epidemiológicas indicam que as fontes ou condições de água que afetam a qualidade da água são fatores de risco para aquisição de *H. pylori* em humanos (AGUILAR-LUIS *et al.*, 2018; KHODER *et al.*, 2019; LEE *et al.*, 2012; PORRAS *et al.*, 2013).

Outros estudos evidenciaram *H. pylori* em fontes de água (BAHRAMI *et al.*, 2013; BOEHNKE *et al.*, 2018; KHAN *et al.*, 2012; MORENO, FERRUS, 2012) e amebas de vida livre purificadas de fontes de água (MORENO-MESONERO *et al.*, 2017). Estudos no Irã que investigaram os genótipos de *H. pylori* em água potável (RANJBAR *et al.*, 2016) e água engarrafada (RANJBAR *et al.*, 2016) mostraram que as bactérias ainda eram viáveis e o gene *cagA* estava presente em cerca de 50% das amostras. A prevalência de genótipos presentes na água foi semelhante à encontrada em amostras clínicas humanas do Irã, sugerindo a contaminação da água como causa da transmissão do *H. pylori*.

Estudos demonstraram que o *H. pylori* entra em estado viável que não pode ser cultivado após a exposição à água, devido à mudança morfológica da forma espiral para a forma cocóide, o que possibilita sobrevivência em fontes naturais e nos sistemas de distribuição de água (ANDERSEN; RASMUSSEN, 2009; FERNANDES *et al.*, 2017). Não obstante, alguns estudos em animais mostraram que a forma cocóide pode colonizar a mucosa gástrica e são capazes de desenvolver alterações gástricas em ratos, como a gastrite (BOEHNKE *et al.*, 2015; SHE *et al.*, 2003).

Portanto, a presença potencial de cepas viáveis de *H. pylori* em amostras de água é preocupação para saúde pública, especialmente em regiões menos desenvolvidas com água e condições sanitárias precárias, no qual a água pode ser veículo para cepas patogênicas e contribuir para o aparecimento de doenças gástricas graves, como gastrite, úlceras pépticas e câncer gástrico.

Em relação às afecções gástricas e aos dados sociodemográficos avaliados, os homens apresentaram menos chance de desenvolverem gastrite do que as mulheres, mesmo sendo infectado por cepas *cagA* do *H. pylori*. Apesar dos homens apresentarem mais chances para ser infectado pelo *H. pylori*, devido a comportamentos de riscos, as diferenças fisiológicas e hormonais podem definir a resposta inflamatória apresentada pelo indivíduo (IBRAHIM *et al.*, 2017).

Em revisão sistemática com foco em pacientes infectados pelas cepas *cagA*, as mulheres apresentaram maior índice de IL-35 do que os homens investigados, inclusive entre os grupos que não apresentaram alterações histopatológicas. A IL-35 pode induzir a progressão tumoral frente às infecções crônicas, e o bloqueio dessa interleucina em modelos de câncer reduzem efetivamente o crescimento dos tumores. O alto índice de IL-35 pode estar relacionado aos hormônios femininos, tendo em vista que este alto índice também é encontrado em mulheres não infectadas pelo *H. pylori* (BASSAGH *et al.*, 2018).

No presente estudo, não se encontrou associação estatística significativa entre o gene *cagA* e as afecções gástricas. Estes dados corroboram estudos realizados anteriormente, em que não se evidenciou relação desta cepa com a gastrite, úlcera péptica e esofagite. O gene *cagA* tem sido amplamente associado ao carcinoma gástrico na literatura (OLBERMANN *et al.*, 2010; PARK *et al.*, 2018; PARSONNET *et al.*, 1997; AMJAD *et al.*, 2010; KIM *et al.*, 2014) e, geralmente, não é encontrado em cepas de *H. pylori* isoladas de pacientes assintomáticos (BALDWIN *et al.*, 2017). Ainda, observam-se altas taxas da prevalência das cepas *cagA*-positivas de *H. pylori*

nas Regiões Norte e Nordeste, principalmente em pacientes com câncer gástrico, chegando a 90% no Pernambuco (ARRUDA *et al.*, 2009), 88,2% no Pará (MARTINS *et al.*, 2002) e 85% no Ceará (QUEIROZ *et al.*, 2012), o que pode explicar a baixa prevalência de cepas *cagA* na amostra estudada, assim como a não associação desta com as afecções gástricas.

Durante o desenvolvimento desta pesquisa, deparou-se com limitações, como amostra oriunda de único serviço de endoscopia. Por ser estudo transversal, não foi possível o acompanhamento dos pacientes do estudo. Portanto, mesmo com limitações, o resultado do presente estudo fornece evidência inicial do genótipo patogênico da *H.pylori cagA* e a associação deste com o consumo de água para beber não tratada, em região pouco desenvolvida que tem apresentado aumento de doenças gástricas graves, como o câncer gástrico.

Os resultados do presente estudo sugerem que a água pode ser veículo importante para transmissão de cepas de *H. pylori* patogênicas. Este é um desafio de saúde pública, principalmente em regiões menos desenvolvidas e com precárias condições de água e saneamento. Além disso, o estudo não demonstrou associação entre as afecções gastrite, úlcera péptica e esofagite com o genótipo *cagA* da *H. pylori*, oferecendo perspectivas para o desenvolvimento de novos estudos, no intuito de traçar tal prevalência em pacientes de câncer gástrico, na mesma região.

8 CONCLUSÃO

O estudo evidenciou que a maioria dos pacientes estavam infectados pela *H.pylori* e os fatores que contribuíram para infecção foram: baixa renda e não tratamento da água de beber. O genótipo *cagA* esteve presente em 25,5% das cepas analisadas. A água para beber não tratada foi independentemente associada à presença do genótipo *cagA* da *H. pylori*, no oeste do Maranhão, Região Nordeste do Brasil.

Entre as afecções gástricas, observou-se que a gastrite foi mais prevalente, com menor chance de se apresentar no sexo masculino. O genótipo *cagA* foi mais frequente entre os pacientes com gastrite e gastrite de antro, porém não se observou associação entre as cepas *cagA*-positiva e as afecções gástricas investigadas.

REFERÊNCIAS

- AGUILAR-LUIS, M. A. et al. Highly clarithromycin-resistant *Helicobacter pylori* infection in asymptomatic children from a rural community of Cajamarca Peru. **BMC Research Notes**, v. 11, n. 1, p. 1-6, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13104-018-3919-z>.
- AHMAD, T. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* pathogenicity-associated *cagA* and *vacA* genotypes among Pakistani dyspeptic patients. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, v. 55, n. 1, p. 34-38, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00492.x>.
- AMJAD N. et al. Clinical significance of *Helicobacter pylori* *cagA* and *iceA* genotype status. **World J Gastroenterol**, v. 16, p. 4443-7, 2010. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i35.4443>.
- ANDERSEN, L. P.; RASMUSSEN, L. *Helicobacter pylori*-coccoid forms and biofilm formation. **FEMS Immunology & Medical Microbiology**, n. 56, v. 2, p. 112-115, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2009.00556.x>.
- ANSARI, S.; YAMAOKA, Y. *Helicobacter pylori* virulence factor cytotoxin-associated Gene A (CagA)-mediated gastric pathogenicity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7430, 2020.
- ARBOLEDA, R. N. et al. Use of a non-invasive test (Entero-test) in the detection of *Helicobacter pylori* in children in an endemic area in Colombia. **J. Pediatr Gastroenterol Nutr.**, v. 57, n. 2: p. 192-196, 2013.
- ARRUDA, S. M. B. et al. Could gastric histology be a useful marker for making decision on *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with dyspepsia? **Arquivos de gastroenterologia**, n. 46, v. 3, p. 209-13, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032009000300013>.
- AZIZ, R. K.; KHALIFA, M. M.; SHARAF, R. R. Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. **Journal of advanced research**, v. 6, n. 4, p. 539-47, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jare.2013.07.007>.
- BACKERT S.; TEGTMEYER N. Type IV secretion and signal transduction of *Helicobacter pylori* CagA through interactions with host cell receptors. **Toxins**, v. 9, n. 4, e115, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins9040115>.

BAHRAMI, A. R.; RAHIMI, E.; GHASEMIAN SAFAEI, H. Detection of *Helicobacter pylori* in city water, dental units' water, and bottled mineral water in Isfahan, Iran. **The Scientific World Journal**, n. 2013, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/280510>.

BALDWIN, D.N. et al. Identification of *Helicobacter pylori* genes that contribute to stomach colonization. **Infect Immun**, n. **75**, p. 1005-16, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1128/IAI.01176-06>.

BARBOSA, A. M. C. *et al.* Platelet count response to *Helicobacter pylori* eradication for idiopathic thrombocytopenic purpura in northeastern Brazil. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 40, n.1, p. 12-17, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjhh.2017.09.005>.

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.

BASSAGH, A. et al. Diminished circulating concentration of interleukin-35 in *Helicobacter pylori*-infected patients with peptic ulcer: Its association with FOXP3 gene polymorphism, bacterial virulence factor CagA, and gender of patients. **Helicobacter**, n. 23, v. 4, e12501, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12501>.

BOEHNKE, K. F. et al. An assessment of drinking water contamination with *Helicobacter pylori* in Lima, Peru. **Helicobacter**, n. 23, v. 2, e12462, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12462>.

BOEHNKE, K. F. et al. Animal model reveals potential waterborne transmission of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 20, n. 5, p. 326-333, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12216>.

BORGES, S. S. *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in dyspeptic patients and its association with clinical risk factors for developing gastric adenocarcinoma. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 56, n. 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201900000-03>.

BRECKAN, R. K. et al. The all-age prevalence of *Helicobacter pylori* infection and potential transmission routes: a population-based study. **Helicobacter**, n. 21, v. 6, p. 586-595, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12316>.

BURUCOA, C.; AXON, A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, n. 22, v. 1, e12403, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12403>.

CAMILO, V.; SUGIYAMA, T.; TOUATI, E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 22, p. e12405, 2017.

CARDINALLI, L. C. C.; ROCHA, G. A.; ROCHA, A. M. Evaluation of C-urea breath test and *Helicobacter pylori* stool antigen test for diagnosis of *H. pylori* infection in children from a developing country. **J Clin Microbiol**, v. 41: p. 334-335, 2003.

CHANG, W.; YEH, Y.; SHEU, B. The impacts of *H. pylori* virulence factors on the development of gastroduodenal diseases. **Journal of biomedical science**, v. 25, n. 1, p. 1-9, 2018.

CLAYTON, C. L. et al. Sensitive detection of *Helicobacter pylori* by using polymerase chain reaction. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 30: p. 192-200, 1992.

COELHO, L. G. V. *Helicobacter pylori* e doenças gastroduodenais. In: MICIS, M. **Gastroenterologia & Hepatologia – Diagnóstico e Tratamento**, São Paulo: Lemos Editorial, p. 313-332, 1998.

COVER, T. L.; BLASER, M. J. *Helicobacter pylori* in health and disease. **Gastroenterology**, v. 136, n. 6, p. 1863-73, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.01.073>.

COVER, T. L.; LACY, D. B.; OHI, M. D. The *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion system. **Trends in Microbiology**, v. 28, n. 8, p. 682-695, 2020.

CRABTREE, J. E. et al. Mucosal tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 in patients with *Helicobacter pylori* associated gastritis. **Gut**, v. 32: p. 1473-1477, 1991.

DAHLERUP, S. et al. First time urea breath tests performed at home by 36,629 patients: a study of *Helicobacter pylori* prevalence in primary care. **Helicobacter**, v. 16: p. 468-474, 2011.

- DIXON, F. M. *et al.* Classification and grading of gastritis: the updated Sydney system. **The American journal of surgical pathology**, v. 20, n. 10, p. 1161-1181, 1996.
- FERNANDES, R. M. *et al.* Morphological transition of *Helicobacter pylori* adapted to water. **Future Microbiology**, n. 12, v. 13, p. 1167-1179, 2017. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb-2016-0174>.
- GARZA-GONZÁLEZ, E. *et al.* A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. **World J Gastroenterol.**, v. 20, n. 6, p. 1438-1449, feb. 2014.
- GOH, K. L. *et al.* Epidemiology of infection and public health implications. **Helicobacter**, v. 16, p. 1-9, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2011.00874>.
- GONCALVES, M. H. *et al.* *Helicobacter pylori* virulence genes detected by string PCR in children from an urban community in northeastern Brazil. **Journal of Clinical Microbiology**, n. 51 v. 3, p. 988-989, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02583-12>.
- GONÇALVES, Maria Helane Rocha Batista. **Genótipos das cepas de *H. pylori* vacA e alelos, cagA e sítios de fosforilação EPIYA em uma comunidade urbana de Fortaleza utilizando método não endoscópico**. 2010. 65f. Dissertação (Mestrado em Cirurgia) – Universidade Federal do Ceará.
- GROHMANN, E. *et al.* Type IV secretion in Gram-negative and Gram-positive bacteria. **Mol Microbiol**, n. 107, p. 455-471, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/mmi.13896>.
- HOOI, J. K. Y. *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 153, n. 2, p. 420-9, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.04.022>.
- HSU, P. I. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric malignancy. **American Journal of Gastroenterology**, v. 102, n. 4, p. 725-30, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.01109>.
- IARC. *Helicobacter pylori* Working Group. *Helicobacter pylori* eradication as a strategy for preventing gastric câncer. 2014. Disponível em: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk8/index.php>. Acesso em: 13 dez. 2020.

IBRAHIM, A. et al. Sex-differences in the prevalence of *Helicobacter pylori* infection in pediatric and adult populations: systematic review and meta-analysis of 244 studies. **Digestive and Liver Disease**, n. 49, v. 7, p. 742-9, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2017.03.019>.

IDOWU, A. et al. Detection of *Helicobacter pylori* and its virulence genes (cag A, dup A, and vac A) among patients with gastroduodenal diseases in Chris Hani Baragwanath Academic Hospital, South Africa. **BMC gastroenterology**, v. 19, n. 1, p. 1-10, 2019.

Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. (2018). Atlas da mortalidade de câncer no Brasil. Acesso em fevereiro de 2021, disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb>.

JAVED, S.; SKOOG, E. C.; SOLNICK, J. V. Impact of *Helicobacter pylori* virulence factors on the host immune response and gastric pathology. **Molecular Mechanisms of Inflammation: Induction, Resolution and Escape by Helicobacter pylori**, p. 21-52, 2019.

KAGUE, E. et al. Methylation status of CDH1 gene in samples of gastric mucous from Brazilian patients with chronic gastritis infected by *Helicobacter pylori*. **Arquivos de gastroenterologia**, n. 47, v. 1, p. 7-12, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-2803.2010000100002>.

KAO, C. Y.; SHEU, B. S.; WU, J. J. *Helicobacter pylori* infection: An overview of bacterial virulence factors and pathogenesis. **Biomedical Journal**, v. 39, n. 1, p. 14-23, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bj.2015.06.002>.

KHAN, A.; FAROOQUI, A.; KAZMI, S. U. Presence of *Helicobacter pylori* in drinking water of Karachi, Pakistan. **The Journal of Infection in Developing Countries**, n. 6, v. 3, p. 251-255, 2012. DOI: <https://doi.org/10.3855/jidc.2312>.

KHODER, G. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its associated factors among healthy asymptomatic residents in the United Arab Emirates. **Pathogens**, n. 8, v. 2, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens8020044>.

KIM, J. Y. et al. Association of polymorphisms in virulence factor of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal diseases in South Korea. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 29, p. 984-91, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.12509>.

KOTILEA, K.; BONTEMS, P.; TOUATI, E. Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter pylori in Human Diseases: Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health**, v. 11, p. 17-33, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/5584_2019_357.

LEHOURS, P. *et al.* Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? **Am J Gastroenterol**, v. 98: p. 291-295, 2003.

LI, J.; PEREZ, G. I. Is there a role for the non-*Helicobacter pylori* bacteria in the risk of developing gastric cancer? **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, n. 5, e1353, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051353>.

LIM, S. H. *et al.* Prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection in Korea: Nationwide multicenter study over 13 years. **BMC gastroenterology**, n. 13, v. 1, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-104>.

LIMA, V. P. *et al.* H pylori (CagA) and Epstein-Barr virus infection in gastric carcinomas: correlation with p53 mutation and c-Myc, Bcl-2 and Bax expression. **World journal of gastroenterology**, n. 14, v. 6, p. 884-91, 2008. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.14.884>.

MALFERTHEINER, P. *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV/Florence Consensus Report. **Gut**, v. 61: p. 646-664, 2012.

MARTINS, L. C. *et al.* Soroprevalência de anticorpos contra o antígeno CagA do *Helicobacter pylori* em pacientes com úlcera gástrica na região Norte do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 35, v. 4, p. 307-10, 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0037-86822002000400005>.

MENTIS, A.; Lehours, P.; Megraud, F. Epidemiology and Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, n. 20, p. 1-7, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12250>.

MICHEL, A. *et al.* *Helicobacter pylori* antibody patterns in Germany: a cross-sectional population study. **Gut Pathog**, v. 26, p: 6-10, 2014.

MLADENOVA, I.; DURAZZO, M. Transmission of *Helicobacter pylori*. **Minerva gastroenterologica e dietologica**, v. 64, n. 3, p. 251-4, 2018. DOI: <https://doi.org/10.23736/S1121-421X.18.02480-7>.

MORENO, Y., Ferrus, M. A. Specific detection of cultivable *Helicobacter pylori* cells from wastewater treatment plants. **Helicobacter**, n. 17, v. 5, p. 327-332, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2012.00961.x>.

MORENO, Y.; Ferrus, M. A. Specific detection of cultivable *Helicobacter pylori* cells from wastewater treatment plants. **Helicobacter**, n. 17, v. 5, p. 327-332, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2012.00961.x>.

NIMRI, L. F. et al. *Helicobacter pylori* genotypes identified in gastric biopsy specimens from Jordanian patients. **BMC Gastroenterology**, n. 6, v. 1, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-6-27>.

OLBERMANN P. et al. A global overview of the genetic and functional diversity in the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. **PLoS Genet**, v. 6, n.8, e1001069, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001069>.

PARK, J. Y. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. **Toxins**, v.10, n.4, e163, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins10040163>.

PARSONNET, J. et al. Risk for gastric cancer in people with CagA positive or CagA negative *Helicobacter pylori* infection. **Gut**, n. 40, p. 297-301, 1997. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.40.3.297>.

PELETEIRO, B. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection worldwide: A systematic review of studies with national coverage. **Dig. Dis. Sci.**, n. 59, p. 1698-1709, 2014.

PEREZ-TRALLERO, E. et al. Non-endoscopic method to obtain *Helicobacter pylori* for culture. **Lancet**, v. 345: p. 622-623, 1995.

PORRAS, C. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). **Cancer Causes & Control**, n. 24, v. 2, p. 209-215, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0117-5>.

QUAGLIA, N. C.; DAMBROSIO A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen?. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n.31, p. 3472-87, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i31.3472>.

QUEIROZ, D. M. et al. Higher frequency of cagA EPIYA-C phosphorylation sites in *H. pylori* strains from first-degree relatives of gastric cancer patients. **BMC gastroenterology**, n. 12, v. 1, e107, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-12-107>.

QUEIROZ, D. M. M. et al. IL1RN polymorphism and cagA-positive *Helicobacter pylori* strains increase the risk of duodenal ulcer in children. **Pediatric Research**, n. 58, v. 5, p. 892-896, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000181380.14230.8B>.

RAMIS, I. B. et al. cagE as a biomarker of the pathogenicity of *Helicobacter pylori*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, n. 46, v. 2, p. 185-9, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0054-2012>.

RANJBAR, R. et al. *Helicobacter pylori* in bottled mineral water: genotyping and antimicrobial resistance properties. **BMC Microbiology**, n. 16, v. 1, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-016-0647-1>.

RANJBAR, R. et al. *Helicobacter pylori* isolated from Iranian drinking water: vacA, cagA, iceA, oipA and babA2 genotype status and antimicrobial resistance properties. **FEBS Open Bio**, n. 6, v. 5, p. 433-41, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12054>.

REIS JÚNIOR, J. D. D. et al. Soroprevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em uma amostra rural do Estado do Amazonas, Brasil. **Rev Pan-Amaz Saude**, v. 3, n. 1, p. 33-6, 2012.

SALES K. M. O. et al. Gastrointestinal Symptoms in Inflammatory Bowel Disease Are Correlated with Gastric Emptying and Serum Levels of Active Ghrelin. **Digestive Diseases**, v. 37, n. 3, p. 226-33, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1159/000494920>.

SAMUELS, A.L.H.M. et al. Culture of *Helicobacter pylori* from a gastric string may be an alternative to endoscopic biopsy. **J Clin Microbiology**, v. 38: p. 2438-2439, 2000.

SERRA, M. A. A. O. et al. *Helicobacter Pylori* cagA+ Genotype is Associated With Consumption of Untreated Drinking Water in North-Eastern Brazil. **Biological**

Research For Nursing, n. 22, v. 4, p. 544-51, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1177/1099800420941254>.

SES-MA. Secretaria de Estado de Saúde do Maranhão. Resolução CIB/MA nº 44/2011 de 16 de junho de 2011. 2011. Disponível em: https://mpma.mp.br/arquivos/COCOM/arquivos/RESOLUCAO_CIBMA_44_2011.pdf. Acesso em: 14 out. 2020.

SHE, F. F. et al. Virulence of water-induced coccoid *Helicobacter pylori* and its experimental infection in mice. **World Journal of Gastroenterology**, n. 9, v. 3, 2003. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v9.i3.516>.

SILVA, A. V. et al. Evaluation of the pattern of EPIYA motifs in the *Helicobacter pylori* cagA gene of patients with gastritis and gastric adenocarcinoma from the Brazilian Amazon region. **International journal of bacteriology**, n. 2014, e418063, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/418063>.

SILVA-FERNANDES, I. J. L. et al. Differential expression of MYC in *H. pylori*-related intestinal and diffuse gastric tumors. **Virchows Archiv**, n. 458, v. 6, p. 725-731, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00428-011-1085-y>.

SJOMINA, O. et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**, v. 23, n. 1, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/hel.12514>.

TAKAHASHI-KANEMITSU A.; KNIGHT C. T; HATAKEYAMA M. Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 17, p. 50-63, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-019-0339-5>.

TORRES, J. et al. Validation of the string test for the recovery of *Helicobacter pylori* from gastric secretions and correlation of its results with urea breath test results, serology and gastric pH levels. **J Clin Microbiol**, 2001.

TOSCANO, E. P. et al. Epidemiological and clinical-pathological aspects of *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children and adults. **Gastroenterology research and practice**, e8454125, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/8454125>.

UOTANI, T.; GRAHAM, D. Y. Diagnosis of *Helicobacter pylori* using the rapid urease test. **Annals of Translational Medicine**, n. 3, v. 1, 2015. DOI: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2305-5839.2014.12.04>.

VAIRA, D.; MALFERTHEINER, P.; MERGRAUD, F. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: a European multicenter study. The European *Helicobacter pylori* HpSA study group. **Am J Gastroenterol**, v. 95: p. 925-929, 2000.

VELAPATIÑO, B. *et al.* Validation of string test for diagnosis of *Helicobacter pylori* infections. **J Clin Microbiol**, v. 4, n. 3: p. 976-980, 2006.

VINAGRE, I. D. F. *et al.* *Helicobacter pylori* infection in patients with different gastrointestinal diseases from northern Brazil. **Arquivos de gastroenterologia**, n. 52, v. 4, p. 266-271, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-28032015000400004>.

VINAGRE, R. M. D. F. *et al.* *Helicobacter pylori* infection and immune profile of patients with different gastroduodenal diseases. **Arquivos de gastroenterologia**, v. 55, p. 122-127, 2018.

WANG, S. W. *et al.* The Clinical utility of string-PCR test in diagnosing *Helicobacter pylori* infection. **Hepatogastroenterologi**, v. 50: p. 1208-1213, 2003.

WHITMIRE, J. M.; MERRELL, D. S. *Helicobacter pylori* genetic polymorphisms in gastric disease development. **Helicobacter pylori in Human Diseases**, v. 1149, p. 173-94, 2019. DOI: https://doi.org/10.1007/5584_2019_365.

YAMAOKA, Y. *et al.* Role of interferon-stimulated responsive element like element in interleukin-8 promoter in *Helicobacter pylori* infection. **Gastroenterology**, v. 126, n. 4: p. 1030-1043, 2004.

YAMAOKA, Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. **Nat Rev Gastroenterol Hepatol**, v. 7, n.1, p. 629-41, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2010.154>.

YOON, H.; KIM, N. Diagnosis and management of high risk group for gastric cancer. **Gut and liver**, v. 9, n. 1, p. 5, 2015.

ZAMANI, M. *et al.* Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**, v. 47, n. 7, p. 868-76, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14561>.

ANEXO I- PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



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 MARANHÃO

Patrocinador Principal: FUND DE AMPARO A PESQUISA AO DESEN CIENTIFICO E TECNOLOGICO 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

indivíduos dispépticos atendidos no Hospital

Municipal de Imperatriz (HMI). Palavra-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

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 objetivo 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 466/12 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

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
MARANHÃO/MA



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)