

KEILA CORREIA DE ALCÂNTARA
GIOVANA ALICE SAMPAIO SOARES
(Organizadoras)

ENSINO, ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO
DE TECNOLOGIAS **NA SAÚDE**

2
VOLUME

Cegraf UFG



Universidade Federal de Goiás

Reitora

Angelita Pereira de Lima

Vice-Reitor

Jesiel Freitas Carvalho

Diretora do Cegraf UFG

Maria Lucia Kons

Corpo Editorial

Dr^a Ana Campa (FCF-USP)

Dr. Cláudio Carlos da Silva (PUC-GO e UEG)

Dr. Tácio de Mendonça Lima (UFRRJ)

Dr. Cícero Jorge Verçosa (SEE/PE)

Dr^a Débora de Jesus Pires (UEG)

Dr. Emerson Luiz Botelho Lourenço (Unipar)

Dr. Frank de Castro (PUC-GO)

Dr^a Valeska Santana de Sena Pereira (CUU)

ENSINO, ASSISTÊNCIA E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS **NA SAÚDE**

2

VOLUME

KEILA CORREIA DE ALCÂNTARA
GIOVANA ALICE SAMPAIO SOARES
(Organizadoras)

Cegraf UFG
2022

© Cegraf UFG, 2022

© Keila Correia de Alcântara e Giovana Alice
Sampaio Soares, 2022

Revisão
Cegraf UFG

Projeto gráfico, capa e diagramação
Julyana Aleixo Fragoso

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
GPT/BC/UFG

E56 Ensino, assistência e avaliação de tecnologias na saúde : volume 2.
[E-book] / organizadoras, Keila Correia de Alcântara, Giovana
Alice Sampaio Soares. – Dados eletrônicos (1 arquivo :
PDF).– Goiânia : Cegraf UFG, 2022.
il.

ISBN (E-book): 978-85-495-0662-7

1. Saúde – Ensino. 2. Saúde – Assistência. 3. Saúde –
Tecnologias. I. Alcântara, Keila Correia. II. Soares, Giovana Alice
Sampaio.

CDU: 614

Bibliotecária responsável: Joseane Pereira / CRB1: 2749

Sumário

Aspectos laboratoriais da covid-19 7

Gustavo Caires Neves Magalhães
Sérgio Henrique Nascente Costa
Keila Correia de Alcântara

Associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e doenças cardiovasculares: uma revisão narrativa 13

Felipe Augusto de Sousa Moraes
Giovana Alice Sampaio Soares
Mônica Santiago Barbosa

Diabetes *mellitus* e sua relação com a susceptibilidade e progressão da esclerose lateral amiotrófica (ELA): controvérsias e discussões 23

Juliana Guimarães de Freitas Cruvelo D'Ávila
Jessica da Silva Campos
Caroline Christine Pincela da Costa
Jéssica Barletto de Sousa Barros
Angela Adamski da Silva Reis
Yves Mauro Fernandes Ternes
Rodrigo da Silva Santos

Diagnóstico molecular e histopatológico: existe diferença entre os métodos para detecção de *Helicobacter pylori* em lesões esogastroduodenais severas e não severas? 35

Ana Karoline Silva Oliveira
Lucas Luiz de Lima Silva
Amanda Ferreira Paes Landim Ramos
Daniela Medeiros Milhomem Cardoso
José Daniel Gonçalves Vieira
Lucas Trevisani Rasmussen
Mônica Santiago Barbosa

Fatores sociodemográficos predizentes à infecção por *Helicobacter pylori* de pacientes submetidos à endoscopia gástrica em um hospital universitário do estado de Goiás - Brasil..... 52

Rômulo Morais Azevedo

Amanda Ferreira Paes Landim Ramos

Aroldo Vieira de Moraes Filho

Carla Afonso da Silva Bitencourt Braga

José Daniel Gonçalves Vieira

Mônica Santiago Barbosa

Práticas de reutilização e uso prolongado de máscaras N95/PFF2: uma revisão narrativa..... 70

Karoline Ferreira de Carvalho

Leila Abou Salha

Ieda Maria Sapateiro Torres

Profilaxia pré-exposição ao HIV: uma revisão narrativa sobre atuação farmacêutica no sistema de medicação..... 87

Luane Da Silva Oliveira Siqueira

Nathalie De Lourdes Souza Dewulf

Angela Ferreira Lopes

Relação entre fatores dietéticos e a bactéria *Helicobacter pylori* com o risco de câncer gástrico..... 99

Giovana Alice Sampaio Soares

Felipe Augusto de Sousa Moraes

Mônica Santiago Barbosa



Aspectos laboratoriais da covid-19

Gustavo Caires Neves Magalhães

Sérgio Henrique Nascente Costa

Keila Correia de Alcântara¹

O SARS-CoV-2 está geneticamente relacionado ao SARS-CoV, que causou uma epidemia global com 8.096 casos confirmados em mais de 25 países em 2002-2003 (1). Esta nova cepa, homóloga de SARS-CoV, designou a infecção como pandemia de covid-19 (2). Clinicamente, o coronavírus pode apresentar um espectro de patologias envolvendo a maioria dos órgãos e sistemas apresentando-se desde doença do trato respiratório leve e autolimitada até pneumonia progressiva grave, falência de múltiplos órgãos e, eventualmente, morte (3).

A história natural da covid-19 é composta por três estágios (4). Na primeira fase, a ativação precoce do sistema imunológico por meio da indução de uma resposta potente do interferon é importante para o controle do vírus (5). Na segunda fase, uma resposta retardada do interferon pode levar ao dano progressivo do tecido. E na terceira fase, é gerado um estado hiperinflamatório caracterizado por excessiva ativação do sistema imunológico e coagulação, possivelmente seguida de desregulação dos mecanismos de reparo tecidual e fibrose (2).

1 Os autores fazem parte do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás. E-mail de contato: keilalcantara@ufg.br.

As inflamações severas contribuem para uma resposta imunológica adaptativa fraca, resultando assim em um desequilíbrio imunológico. Portanto, biomarcadores circulantes que podem representar inflamação e estado imunológico são potenciais preditores para o prognóstico de pacientes com covid-19 (6).

O objetivo desta revisão foi descrever de forma sucinta as principais alterações laboratoriais nos pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 nas três fases do curso da doença.

A primeira fase da covid-19

Na primeira fase os sinais e sintomas são caracterizados por um estado gripal, com febre, coriza, tosse seca, mal-estar, alterações no olfato, paladar e conjuntivite (7). No Hemograma, a contagem de leucócitos do sangue periférico está em parâmetros normais ou ligeiramente aumentados (8). Os marcadores bioquímicos são utilizados tanto para avaliar as funções metabólicas desempenhadas por diversos órgãos e tecidos do corpo quanto para demonstrar os danos causados por suas disfunções. Neste contexto, a proteína C-reativa (PCR) é um marcador inflamatório; a aspartatoaminotransferase (AST) e a alaninaaminotransferase (ALT) são marcadores de lesão hepática celular; a lactato desidrogenase (LDH), a creatinaquinase (CK) e a troponina I, que sinalizam sobretudo lesão do miocárdio. Estes marcadores e a hemostasia não demonstram alterações relevantes na maioria dos pacientes que se encontram nesta fase da doença (9).

A segunda fase da covid-19

A segunda fase denominada de forma grave e pulmonar, é caracterizada por dispneia, taquipneia, queda na saturação de oxigênio e infiltrado pulmonar à radiografia ou tomografia computadorizada de tórax (10). Nessa fase, surge a tosse seca e

a febre tende a aumentar, podendo iniciar também a artralgia e mialgia. Esta fase está subdividida clinicamente em duas etapas: não hipoxêmica e a hipoxêmica. Na etapa não hipoxêmica ocorre a intensificação do mal-estar geral e da mialgia, aumento da cefaleia, tosse persistente com ou sem dispneia aos esforços, mas sem hipoxemia. Por outro lado, na fase hipoxêmica ocorre a queda da concentração de oxigênio na circulação sanguínea, caracterizada pela presença de dispneia e a hipoxemia propriamente dita (4).

Laboratorialmente, parece não haver alterações significativas entre as duas fases clínicas. No geral, na fase II, o hemograma apresenta redução significativa dos linfócitos (9). O aumento nos neutrófilos e na relação neutrófilos-linfócitos (NLR) indica a ocorrência de doença grave ou crítica, com mau prognóstico (10). Os marcadores bioquímicos comuns como LDH, CK, AST, ALT, ureia e creatinina, tendem a contínua elevação (2). Já a homeostasia é marcada pelo aumento nos níveis de dímero-D e a contagem de plaquetas geralmente é normal na covid-19, até os estágios avançados, quando diminui para níveis moderadamente baixos (11).

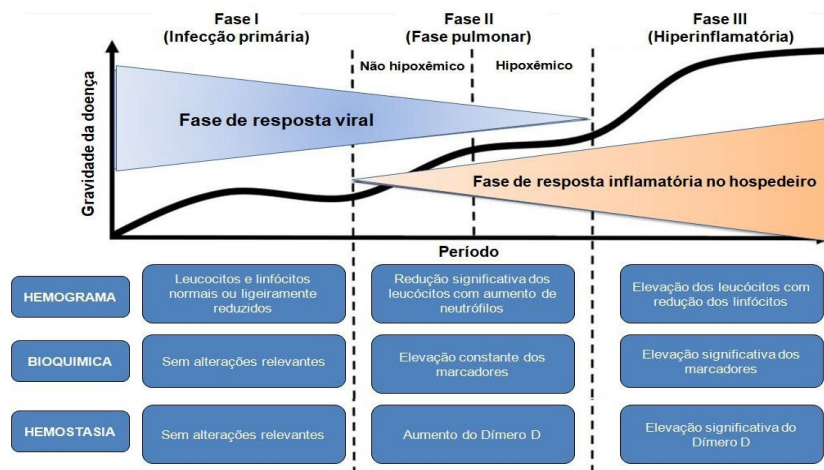
A terceira fase da covid-19

A terceira fase apresenta como sinais e sintomas: choque circulatório, falência respiratória e disfunção de múltiplos órgãos, pois há exacerbação do processo inflamatório e que, por sua vez, provoca uma hiperinflamação ou “tempestade de citocinas” acompanhadas de choque hipoxêmico (SARA), fenômenos tromboembólicos e insuficiência cardíaca com miocardite (12).

No hemograma, a contagem de leucócitos será maior do que em casos moderados, com linfócitos significativamente reduzidos e neutrófilos significativamente aumentados (9). Também ocorre

uma redução nas porcentagens de monócitos, eosinófilos e basófilos (10). Os marcadores bioquímicos estarão significativamente elevados naqueles pacientes com doença mais grave, porém é verificada uma redução nos níveis de albumina, como esperado nos processos inflamatórios (13). Na hemostasia há um aumento da ativação plaquetária, bem como há agregação plaquetária-monócitos (14) e os pacientes nesta fase possuem níveis elevados de dímero - D (15).

Figura 1 - Alterações laboratoriais em cada fase clínica da covid-19



Fonte: Adaptado de Siddiqi e Mehra MEHRA, 2020.

Conclusão

Os exames laboratoriais mostram-se fundamentais no acompanhamento clínico dos pacientes com covid-19, contribuem para a observação de prognóstica e terapêutica sintomatológica adequada para cada fase. Assim, durante a pandemia, a participação do laboratório clínico foi essencial para as ações de diagnóstico, controle e combate à doença.

Referências

World Health Organization (WHO). Covid19 Historico da Pandemia-covid- Available from: <https://www.paho.org/pt/covid19/historico-da-pandemia-covid-19>. Acesso em: 08/07/2022.

Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, *et al*. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1054-62.

Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 Aug 25;324(8):782-793.

Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant*. 2020 May;39(5):405-407.

Machado PRL, Araújo MIAS, Carvalho L, Carvalho EM. Mecanismos de resposta imune às infecções. *An Bras Dermatol*. 2004; 79(6):647-664.

Ying HQ, Deng QW, He BS, Pan YQ, Wang F, Sun HL, Chen J, Liu X, Wang SK. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2014 Dec;31(12):305.

McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; [atualizado em 8 Jun 2020, citado em 5 Jun 2020]. Disponível em: https://doi.org/10.1007/978-981-15-4814-7_2. Acesso em: 11 jul. 2022.

Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, Gerotziafas G, Dimopoulos MA. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol*. 2020 Jul;95(7):834-847.

Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Wang T, Zhang X, Chen H, Yu H, Zhang X, Zhang M, Wu S, Song J, Chen T, Han M, Li S, Luo X, Zhao J, Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020 May 1;130(5):2620-2629.

Zhang JJ, Dong X, Cao YY, Yuan YD, Yang YB, Yan YQ, Akdis CA, Gao YD. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China. *Allergy*. 2020 Jul;75(7):1730-1741.

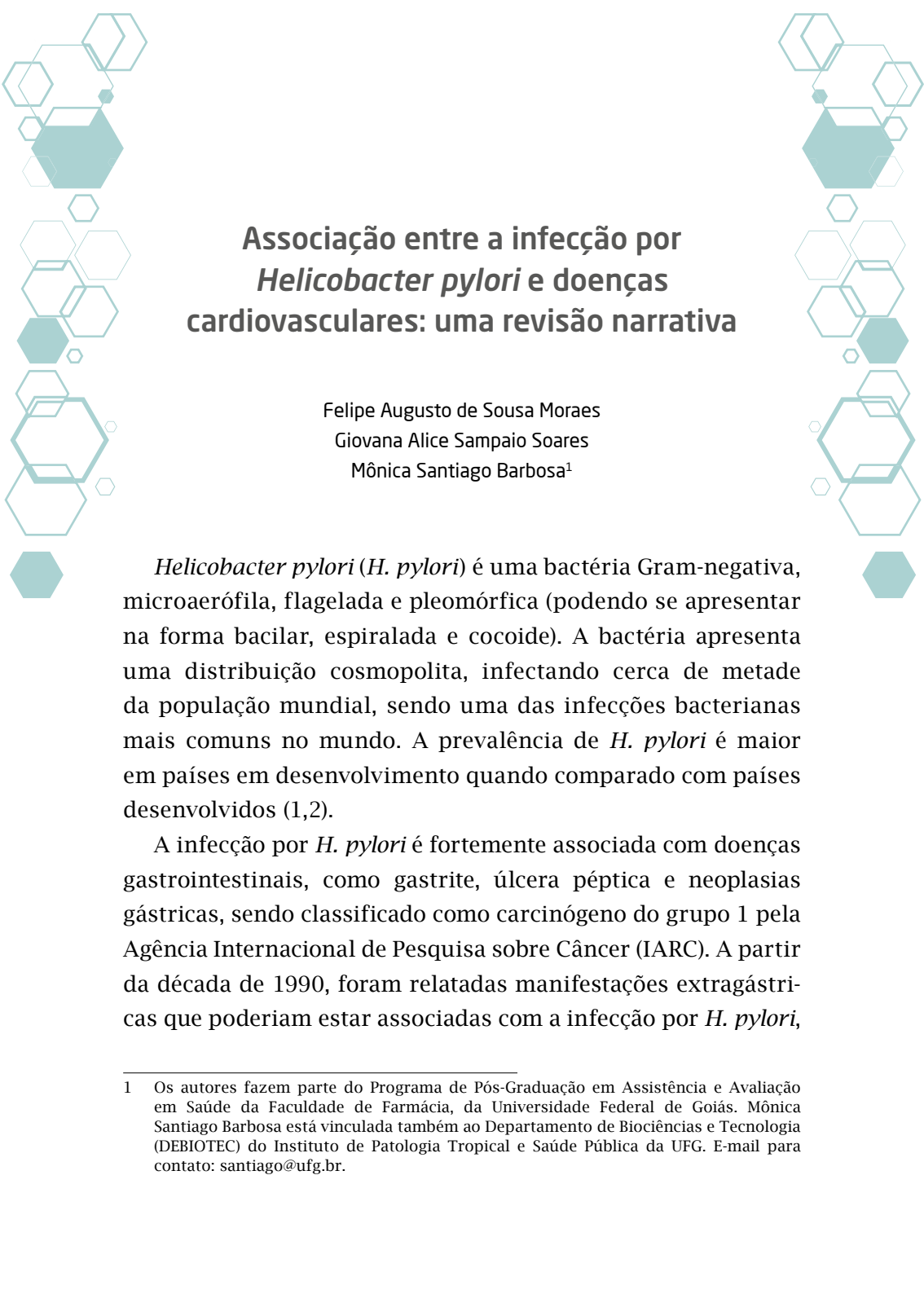
Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020 Apr;18(4):844-847.

Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034.

Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506.

Hottz ED, Azevedo-Quintanilha IG, Palhinha L, Teixeira L, Barreto EA, Pão CRR, Righy C, Franco S, Souza TML, Kurtz P, Bozza FA, Bozza PT. Platelet activation and platelet-monocyte aggregate formation trigger tissue factor expression in patients with severe COVID-19. *Blood*. 2020 Sep 10;136(11):1330-1341.

Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, Goodarzi K, Bendapudi PK, Bornikova L, Gupta S, Leaf DE, Kuter DJ, Rosovsky RP. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood*. 2020 Jul 23;136(4):489-500.



Associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e doenças cardiovasculares: uma revisão narrativa

Felipe Augusto de Sousa Moraes
Giovana Alice Sampaio Soares
Mônica Santiago Barbosa¹

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria Gram-negativa, microaerófila, flagelada e pleomórfica (podendo se apresentar na forma bacilar, espiralada e cocoide). A bactéria apresenta uma distribuição cosmopolita, infectando cerca de metade da população mundial, sendo uma das infecções bacterianas mais comuns no mundo. A prevalência de *H. pylori* é maior em países em desenvolvimento quando comparado com países desenvolvidos (1,2).

A infecção por *H. pylori* é fortemente associada com doenças gastrointestinais, como gastrite, úlcera péptica e neoplasias gástricas, sendo classificado como carcinógeno do grupo 1 pela Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer (IARC). A partir da década de 1990, foram relatadas manifestações extragástricas que poderiam estar associadas com a infecção por *H. pylori*,

1 Os autores fazem parte do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia, da Universidade Federal de Goiás. Mônica Santiago Barbosa está vinculada também ao Departamento de Biociências e Tecnologia (DEBIOTEC) do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da UFG. E-mail para contato: santiago@ufg.br.

como no caso de doenças cardiovasculares, metabólicas, hematológicas, neurológicas e outras (3,4).

De modo geral, a infecção provoca uma inflamação crônica que pode causar diversas enfermidades no indivíduo, como complicações cardiovasculares. Doenças cardiovasculares (DCVs) são uma classe de doenças crônicas não infecciosas, com alta taxa de mortalidade, sendo a indução de inflamação e o estresse oxidativo fatores de risco conhecidos para DCVs. O aumento nas concentrações de metabólitos inflamatórios afeta a motilidade dos vasos e causa disfunção endotelial. A bactéria pode causar um desbalanço no metabolismo de lipídios e lipoproteínas, aumentando a concentração de triglicerídeos e diminuindo a concentração da lipoproteína de alta densidade (HDL). A infecção por *H. pylori* pode promover aumento na concentração de interleucina-18 (IL-18) da artéria carótida, elevando a chance de aterosclerose (5,6,7,8).

A prevalência tanto de *H. pylori* como de DCVs é alta em todo o globo. As DCVs se tornaram uma importante causa de morte e em muitos casos surgem sem explicação, forçando os indivíduos a hábitos de vida restritos. O esclarecimento entre uma possível associação entre a bactéria e manifestações cardiovasculares contribui para elucidar alguns dos mecanismos causadores de DCVs, indicar o tratamento para *H. pylori* e melhorar as taxas de enfermidades cardiovasculares. Esse esclarecimento motivaria a criação de políticas públicas de tratamento e erradicação da bactéria, melhorando a qualidade de vida da população. O objetivo do presente estudo consistiu em realizar uma revisão na literatura sobre a provável associação entre a infecção por *Helicobacter pylori* e doenças cardiovasculares.

Metodologia

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, cujo levantamento dos artigos científicos foi efetuado na base de dados US National Library of Medicine (PubMed). Foram utilizados os seguintes termos combinados juntamente com o operador booleano “AND”: *Helicobacter pylori* AND cardiovascular diseases, *Helicobacter pylori* AND arterial hypertension, *Helicobacter pylori* AND atherosclerosis, *Helicobacter pylori* AND heart attack. Foram pesquisados artigos na língua inglesa, publicados no período entre 2014 e 2020, resultando em um total de 259 artigos.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: estudos publicados em inglês; publicados no referido banco de dados nos últimos seis anos, que abordassem a temática e artigos na íntegra com acesso livre. Foram excluídos artigos que descrevessem a presença de mais de um agente infeccioso e outras revisões da literatura.

O resultado do levantamento científico nas bases de dados totalizou 259 artigos. Inicialmente foi realizada apenas a leitura dos títulos e após a seleção realizada de acordo com os critérios previamente estabelecidos resultou em 13 artigos. Desses, 5 foram excluídos do estudo e 8 foram selecionados para serem lidos na íntegra e incluídos nesta revisão. O resultado da pesquisa está detalhado no Quadro 1.

Quadro 1 - Autores, ano, título, país, tipo de estudo e associação dos artigos incluídos no estudo

Autores	Artigo	País	Tipo de estudo
Lu <i>et al.</i> , 2014	<i>Helicobacter pylori</i> infection and pepsinogen levels have clinical significance in hypertension patients	China	Estudo prospectivo
Nasrat; Nasrat, 2015	An Alternative Approach for the Rising Challenge of Hypertensive Illness via <i>Helicobacter pylori</i> Eradication	Arábia Saudita	Estudo prospectivo
Tabata <i>et al.</i> ; 2016	<i>Helicobacter pylori</i> Seropositivity in Patients with Interleukin-1 Polymorphisms Is Significantly Associated with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction	Japão	Estudo prospectivo
Jukic <i>et al.</i> ; 2017	<i>Helicobacter pylori</i> infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease	Croácia	Estudo prospectivo
Hamrah <i>et al.</i> ; 2018	Association between <i>Helicobacter pylori</i> Infection and Cardiovascular Risk Factors among Patients in the Northern Part of Afghanistan: a Cross-Sectional Study in Andkhoy City	Afeganistão	Estudo prospectivo
Wang <i>et al.</i> ; 2018	Association between <i>Helicobacter pylori</i> eradication and the risk of coronary heart diseases	Taiwan	Estudo prospectivo
Lee <i>et al.</i> ; 2018	Current <i>Helicobacter pylori</i> infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: A cross-sectional study	Coréia do Sul	Estudo prospectivo
Choi <i>et al.</i> ; 2019	Association between <i>Helicobacter pylori</i> infection and arterial stiffness: Results from a large cross-sectional study	Coréia do Sul	Estudo prospectivo

Fonte: autoria própria.

Resultados e discussão

Estima-se que cerca de 4,4 bilhões de pessoas no mundo estejam infectadas pela bactéria *H. pylori*. Os países asiáticos são os que apresentam as maiores taxas de prevalência do microrganismo. De acordo com o delineamento desse estudo foi possível observar que a maior parte dos trabalhos foram realizados em países asiáticos, o que pode ser explicado justamente por essa alta prevalência (Quadro 1). Vale ressaltar que essa análise foi realizada após a aplicação dos critérios de inclusão estabeleci-

dos para a revisão e não representa a totalidade da produção científica acerca desse tema.

Pelo recorte temporal dos últimos 10 anos, foi possível verificar que o ano de 2018 teve o maior número de publicações com a temática referente a esta revisão, levando em consideração os critérios estabelecidos para esse trabalho. De acordo com o Quadro 1, também foi possível observar uma predominância de estudos transversais, que é um tipo de estudo capaz de gerar hipóteses de associação ao risco, mas não de testar essa hipótese, sendo utilizado muitas vezes como um ponto inicial de pesquisas científicas.

Os indivíduos infectados podem apresentar desde casos assintomáticos; casos leves, como gastrite e até casos mais graves como o câncer de estômago. De acordo com alguns estudos, as pessoas podem apresentar também algumas manifestações extragástricas. Os resultados encontrados nesta revisão, seguindo os critérios estabelecidos, indicaram uma associação positiva entre a infecção por *H. pylori* e doenças cardiovasculares (3).

A infecção pelo microrganismo foi associada com diabetes *mellitus* (DM) e aumento do índice de massa corporal (IMC), que são fatores relacionados com o aparecimento ou agravamento de doenças cardiovasculares. Hamrah *et al.* (2018), em um estudo transversal realizado no norte do Afeganistão com 271 participantes, demonstraram que a taxa de infecção em indivíduos com DM foi de 42,8% enquanto em pessoas sem DM foi de 11%. Os participantes *H. pylori* positivos apresentavam aumento da glicemia em jejum. Também foi descrito que o IMC elevado estava significativamente associado ao risco de infecção pela bactéria. A elevação no IMC e aumento na glicemia são fatores de risco conhecidos para doenças cardiovasculares (9).

A pepsina é produzida no estômago e tem como função fazer a digestão de proteínas, gerando peptídeos mais simples, sendo o seu precursor o pepsinogênio. A produção de pepsinogênio é alterada quando ocorre a infecção por *H. pylori*. A bactéria danifica células epiteliais gástricas, o que pode gerar alterações no metabolismo lipídico dos pacientes e alterar as taxas de colesterol total e triglicérides em pessoas com doenças cardiovasculares, piorando o quadro clínico. Lu *et al.* (2014) relataram que a infecção era significativamente mais comum em pacientes hipertensos com complicações, como retinopatia e doença renal. As alterações nos níveis de pepsinogênio foram relacionadas com as complicações da hipertensão, principalmente lesões de fundo de olho e lesão renal hipertensiva. Nasrat e Nasrat (2015), por meio de um estudo prospectivo com 99 pacientes do sexo masculino, hipertensos e positivos para *H. pylori*, mostraram que a partir de uma terapia natural para erradicação de *H. pylori*, 90 participantes conseguiram manter os valores normais de pressão arterial (PA) e interromperam os medicamentos utilizados para o tratamento da hipertensão (10) (11).

A inflamação causada por microrganismos como *H. pylori* pode ter efeito na parede dos vasos sanguíneos, causando a formação de placa aterosclerótica. A erradicação pode acarretar aumento dos níveis de HDL, redução das concentrações de fibrinogênio, proteína C reativa (PCR) e LDL, com isso o tratamento da infecção pode ser considerado como fator protetor para doenças cardiovasculares. No estudo de Wang *et al.* (2018), a idade mais jovem juntamente com o tratamento da infecção por *H. pylori* foi um fator protetor para doença cardíaca coronária (DCC) e houve uma diminuição de DCC em pacientes com erradicação precoce da bactéria quando comparados com os sem erradicação.

Lee *et al.* (2018), investigaram a associação entre a infecção por *H. pylori* e a aterosclerose subclínica em pessoas saudáveis. Nesse estudo foi observado que indivíduos *H. pylori* positivos apresentaram 2,72 vezes mais chance de ter estenose da artéria coronária do que os indivíduos *H. pylori* negativos e foi sugerido que o tratamento da infecção poderia ser usado na prevenção de doença arterial coronária (12,13).

Jukic *et al.* (2017) realizaram uma pesquisa com 150 participantes, sendo 87 (58%) positivos para *H. pylori* e desses 75 tinham hipertensão, enquanto no grupo *H. pylori* negativo, 43 apresentaram hipertensão. O grupo positivo para a bactéria também apresentou maiores valores de pressão arterial sistólica e diastólica e valores menores de HDL quando comparado com os negativos para *H. pylori*, porém não apresentaram diferenças significativas na gravidade da aterosclerose coronária. A reação inflamatória provocada pela infecção por *H. pylori* pode causar a liberação de interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), levando a disfunção endotelial. Choi *et al.* (2019), encontraram que a soropositividade da infecção por *H. pylori* foi um preditor de rigidez arterial e os indivíduos *H. pylori* positivos apresentaram maiores taxas de LDL e de dislipidemia. Os autores observaram também que o grupo que estava infectado com a bactéria tinha a mediana da pressão arterial sistólica significativamente maior quando comparado com os participantes sem infecção (14,15).

A presença de polimorfismos de citocinas juntamente com a infecção por *H. pylori* podem ser um fator de risco para infarto do miocárdio. O polimorfismo de IL-1 provoca uma resposta inflamatória exacerbada, acarretando um acréscimo no risco de manifestações cardiovasculares. Tabata *et al.* (2016) observaram

que 62,9% dos pacientes que tinham *H. pylori* e polimorfismo de IL-1 apresentaram infarto do miocárdio com elevação do segmento ST (IMESST). A coincidência desses dois fatores, também foi associado com aumento significativo de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCR-us) (16).

Conclusão

A partir dos critérios seguidos para a realização desta revisão, é sugerido que a infecção por *H. pylori* pode causar ou mesmo agravar algumas doenças cardiovasculares. De maneira geral, a inflamação crônica causada pela infecção pode provocar alterações sistêmicas, acarretando danos aos componentes do sistema cardiovascular. A associação ainda é controversa e com isso mais estudos são necessários para comprovar o efeito e os mecanismos pelos quais a infecção pode influenciar nas enfermidades cardiovasculares.

Referências

Diaconu S, Predescu A, Moldoveanu A, Pop CS, Fierbințeanu-Braticevici C. *Helicobacter pylori* infection: old and new. J Med Life [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 11];10(2):112-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28616085>.

Gu H. Role of Flagella in the Pathogenesis of *Helicobacter pylori* [Internet]. Vol. 74, Current Microbiology. Springer New York LLC; 2017 [cited 2020 Sep 11]. p. 863-9. Available from: </pmc/articles/PMC5447363/?report=abstract>.

Gravina AG, Zagari RM, De Musis C, Romano L, Loguercio C, Romano M. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review [Internet]. Vol. 24, World Journal of Gastroenterology. Baishideng Publishing Group Co., Limited; 2018 [cited 2020 Sep 11]. p. 3204-21. Available from: </pmc/articles/PMC6079286/?report=abstract>.

Yang JC, Lu CW, Lin CJ. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current status and future concepts. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 May 14 [cited 2020 Sep 11];20(18):5283-93. Available from: /pmc/articles/PMC4017043/?report=abstract.

Choi S, Liu X, Pan Z. Zinc deficiency and cellular oxidative stress: Prognostic implications in cardiovascular diseases review-article [Internet]. Vol. 39, Acta Pharmacologica Sinica. Nature Publishing Group; 2018 [cited 2020 Sep 11]. p. 1120-32. Available from: /pmc/articles/PMC6289396/?report=abstract.

Jamkhande PG, Gattani SG, Farhat SA. *Helicobacter pylori* and cardiovascular complications: a mechanism based review on role of *Helicobacter pylori* in cardiovascular diseases. Integr Med Res [Internet]. 2016 Dec [cited 2020 Sep 11];5(4):244-9. Available from: /pmc/articles/PMC5390428/?report=abstract.

Muhammad JS, Zaidi SF, Saeed SA, Ishaq M. Current status of *Helicobacter pylori* association with haematological and cardiovascular diseases: A mini review. J Pak Med Assoc. 2017;67(6):907-11.

Tang GY, Meng X, Li Y, Zhao CN, Liu Q, Li H Bin. Effects of vegetables on cardiovascular diseases and related mechanisms [Internet]. Vol. 9, Nutrients. MDPI AG; 2017 [cited 2020 Sep 11]. Available from: /pmc/articles/PMC5579650/?report=abstract.

Hamrah MS, Hamrah MH, Ishii H, Suzuki S, Hamrah MH, Hamrah AE, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* infection and cardiovascular risk factors among patients in the northern part of Afghanistan: A cross-sectional study in Andkhoy City. Asian Pacific J Cancer Prev [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2020 Sep 21];19(4):1035-9. Available from: /pmc/articles/PMC6031800/?report=abstract.

Lu C, Jia H, Xu A, Tang J, Xu G, Yue W, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and pepsinogen levels have clinical significance in hypertension patients. Int J Clin Exp Med [Internet]. 2014 Dec 30 [cited 2020 Sep 21];7(12):5675-80. Available from: www.ijcem.com/.

Nasrat SAM, Nasrat AM. An Alternative Approach for the Rising Challenge of Hypertensive Illness via *Helicobacter pylori* Eradication. Car-

diol Res [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 21];6(1):221-5. Available from: /pmc/articles/PMC5295557/?report=abstract.

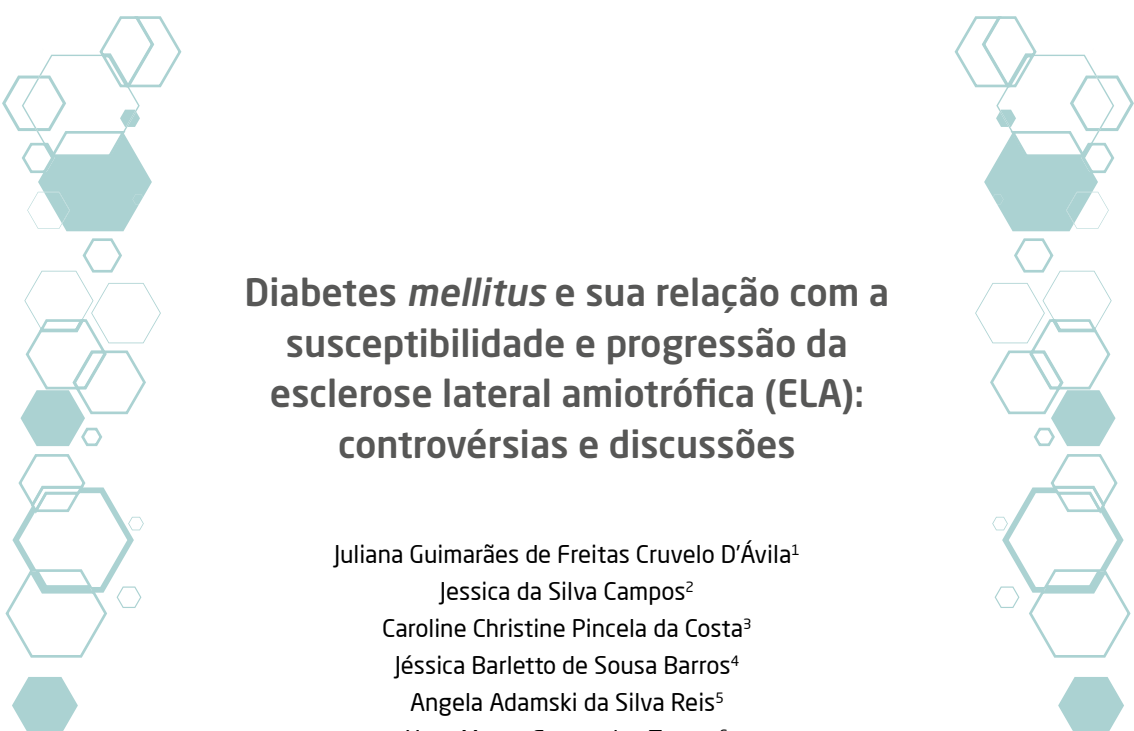
Lee M, Baek H, Park JS, Kim S, Kyung C, Baik SJ, *et al.* Current *Helicobacter pylori* infection is significantly associated with subclinical coronary atherosclerosis in healthy subjects: Across-sectional study. PLoS One [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2020 Sep 21];13(3). Available from: /pmc/articles/PMC5834174/?report=abstract.

Wang JW, Tseng KL, Hsu CN, Liang CM, Tai WC, Ku MK, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* eradication and the risk of coronary heart diseases. PLoS One [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2020 Sep 21];13(1):16. Available from: /pmc/articles/PMC5749777/?report=abstract.

Jukic A, Bozic D, Kardum D, Becic T, Luksic B, Vrsalovic M, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and severity of coronary atherosclerosis in patients with chronic coronary artery disease. Ther Clin Risk Manag [Internet]. 2017 Jul 27 [cited 2020 Sep 21]; 13:933-8. Available from: /pmc/articles/PMC5538697/?report=abstract.

Choi JM, Lim SH, Han YM, Lee H, Seo JY, Park HE, *et al.* Association between *Helicobacter pylori* infection and arterial stiffness: Results from a large cross-sectional study. PLoS One [Internet]. 2019 Aug 1 [cited 2020 Sep 21];14(8). Available from: /pmc/articles/PMC6715239/?report=abstract.

Tabata N, Sueta D, Akasaka T, Arima Y, Sakamoto K, Yamamoto E, *et al.* *Helicobacter pylori* seropositivity in patients with interleukin-1 polymorphisms is significantly associated with ST-Segment elevation myocardial infarction. PLoS One [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2020 Sep 21];11(11). Available from: /pmc/articles/PMC5104372/?report=abstract.



Diabetes *mellitus* e sua relação com a susceptibilidade e progressão da esclerose lateral amiotrófica (ELA): controvérsias e discussões

Juliana Guimarães de Freitas Cruvelo D'Ávila¹

Jessica da Silva Campos²

Caroline Christine Pincela da Costa³

Jéssica Barletto de Sousa Barros⁴

Angela Adamski da Silva Reis⁵

Yves Mauro Fernandes Ternes⁶

Rodrigo da Silva Santos⁷

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa caracterizada pela degeneração progressiva de neurônios motores superiores e inferiores no cérebro (neurônio primário) e medula espinhal (neurônio secundário). As células

- 1 Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás.
- 2 Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás.
- 3 Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Goiás.
- 4 Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular da Universidade Federal de Goiás.
- 5 Laboratório de Patologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas (ICBII) da Universidade Federal de Goiás.
- 6 Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da Universidade Federal de Goiás.
- 7 Laboratório de Patologia Molecular do Instituto de Ciências Biológicas (ICBII) da Universidade Federal de Goiás. Autor correspondente: rdssantos@ufg.br.

neuromotoras são responsáveis por conduzir o impulso de contração muscular, permitindo sua movimentação e sua degeneração, portanto promove paralisia e atrofia muscular (1). Por afetar também músculos como o diafragma, a falência respiratória é a principal causa de óbito destes pacientes, ocorrendo entre dois a cinco anos após o início dos sintomas (2).

O fator mais preditivo para o desenvolvimento da ELA, assim como em outros distúrbios neurodegenerativos, é a idade, acometendo principalmente indivíduos entre 55 e 75 anos (1). A incidência anual da doença varia mundialmente entre 1,5 a 2,5 casos a cada 100.000 habitantes, e a sua etiologia permanece desconhecida (3), embora diversos mecanismos patológicos já tenham sido relatados, como disfunção mitocondrial, estresse oxidativo, agregação proteica, excitotoxicidade do glutamato, mutações genéticas e neuroinflamação (4).

Algumas doenças podem compartilhar fatores de risco ou predisposição genética com a ELA (5). Além de causar prejuízos motores, as alterações extramotoras são recorrentemente relatadas na doença, caracterizando-a como multissistêmica. A demência frontotemporal (DFT), decorrente da degeneração de neurônios frontotemporais, é a condição mais associada e estudada, afetando até 50% dos portadores da ELA (6).

Desta forma, diversas modificações metabólicas foram descritas na ELA. Aproximadamente dois terços dos pacientes desenvolvem um hipermetabolismo estável durante o curso da doença (5). Adicionalmente, alterações como intolerância à glicose e resistência à insulina têm sido associadas à doença (7).

Algumas hipóteses também cogitam a influência de fatores genéticos no desenvolvimento da ELA, os quais são protetivos para doenças cardiometabólicas, como a diabetes *mellitus* (DM). Entretanto, os mecanismos biológicos que associam a DM a ELA

ainda são pouco esclarecidos. Postula-se a interação de múltiplos genes, fatores ambientais e a idade dos portadores (8).

Relacionar os distúrbios metabólicos, especialmente a DM, com a ELA é fundamental para a compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença, favorecendo também a pesquisa de novas vias terapêuticas, bem como auxilia um prognóstico mais favorável da ELA. Dessa forma, o objetivo deste estudo consistiu em levantar evidências sobre a relação entre a DM e a ELA, e suas consequências fisiopatológicas.

Materiais e métodos

Trata-se de uma revisão narrativa descritiva e exploratória com análise qualitativa. A busca foi realizada em maio de 2020, na base de dados eletrônica do PubMed/NCBI, utilizando uma estratégia de busca simples, com os termos “*Amyotrophic lateral sclerosis*”, “*Diabetes Mellitus*” interligados ao operador booleano “AND”. Para direcionar o estudo, optou-se pela seguinte questão norteadora: Qual é a influência da diabetes *mellitus* na progressão da esclerose lateral amiotrófica?

Foram incluídos apenas os estudos que abordaram a relação da DM na susceptibilidade e progressão da ELA, sendo excluídos aqueles que não responderam a problemática levantada, que estavam indisponíveis na íntegra, e que apresentavam outro tipo de estudo, como carta de opinião pública, editoriais, relato de experiência, relato de caso e estudos secundários (revisões em geral). Nenhum tipo de filtro foi utilizado nas buscas realizadas na base de dados eletrônicos.

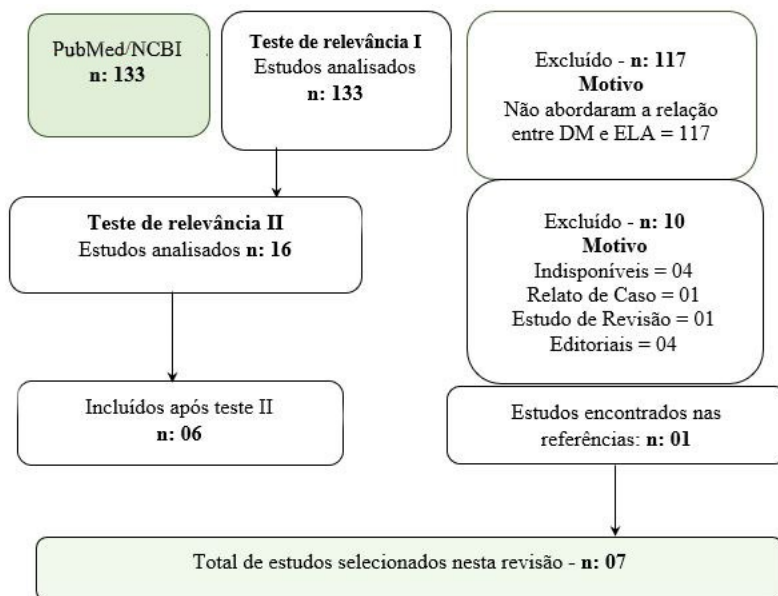
Para a triagem dos estudos foi aplicado o teste de relevância I e II, conforme sugerido por Pereira e Bachion em 2006 (9), onde o primeiro refere-se à leitura dos títulos e resumos e o segundo consiste na leitura dos artigos na íntegra. Após o teste de

relevância II (leitura na íntegra), os estudos foram submetidos à análise manual das referências de cada um dos artigos, com intuito de identificar mais estudos em potencial de elegibilidade. Logo após essa identificação foi realizada a busca pelo estudo na íntegra para uma análise mais detalhada, visando confirmar sua elegibilidade para posterior inclusão no estudo.

Resultados

Foram encontrados 133 artigos, porém somente seis atenderam aos critérios de inclusão. Além disso, um estudo foi recuperado nas referências dos estudos previamente selecionados, o que perfaz um total de sete estudos incluídos na análise desta revisão. Os detalhes do processo de seleção dos estudos encontram-se na Figura 1.

Figura 1 - Fluxograma referente à triagem dos estudos



O Quadro 1 mostra a caracterização dos estudos segundo autor, ano, desenho do estudo e objetivos. Dentre os estudos incluídos na revisão, o ano com mais evidências científicas foi de 2015, com 42,85% das publicações, seguido de 2019 (28,57%); os demais anos (2017 e 2010) apresentaram apenas uma publicação cada (14,28%). Quanto ao desenho do estudo, os predominantes foram caso controle e coorte, representando um total de 57,14%.

Quadro 1 - Caracterização dos estudos analisados sobre a relação entre a diabetes *mellitus* e a ELA

n°	(Autor/Ano)	Tipo de Estudo	Objetivo
01	MARIOSIA <i>et al.</i> , 2015 (5)	Caso controle	Investigou se a diabetes pré-existente (DM tipo 1 e 2) afeta o risco da ELA na população sueca.
02	TSAI; LEE; CHI LEE, 2019 (10)	Coorte retrospectiva	Investigar a relação entre DM tipo 2 e a incidência da ELA, usando o banco de dados de pesquisa de seguro de saúde nacional e banco de dados de doenças incapacitantes graves de Taiwan.
03	KIOUMOURTZOGLOU <i>et al.</i> , 2015 (3)	Estudo de caso-controle aninhado com base na população	Examinar a associação entre diabetes tipos 1 e 2, obesidade e ELA em um registro de hospital, usando dados dos registros nacionais dinamarqueses.
04	ZENG <i>et al.</i> , 2019 (11)	Estudo observacional (Randomização Mendeliana)	Investigar a relação causal entre DM tipo 2 e a ELA em populações da Europa e do Leste Asiático.
05	SUN <i>et al.</i> , 2015 (4)	Coorte de base populacional	Avaliar o risco geral e específico para o desenvolvimento da ELA, de acordo com a idade e sexo nos pacientes com DM em Taiwan.
06	PAGANONI <i>et al.</i> , 2015 (12)	Estudo experimental com participantes em seis ensaios clínicos.	Examinar a prevalência da diabetes tipo 2 na ELA, e sua influência na progressão e sobrevivência da ELA.
07	JAWAID <i>et al.</i> , 2010 (13)	Coorte retrospectiva	Investigar a hipótese de que a DM tipo 2 pré-mórbida está associada a um efeito protetor sobre os resultados motores e cognitivos da ELA.

Síntese das evidências

Observou-se nos estudos analisados que alguns fatores, tais como, classificação, duração da DM e idade dos portadores, podem exercer influência no desenvolvimento e progressão da ELA, no entanto esses resultados ainda são controversos.

Diabetes *mellitus* tipo 1 e sua associação com a ELA

Fator protetor

- » Promove a diminuição de desenvolvimento da ELA nos indivíduos com idade mais avançada (a partir dos 70 anos) (5).

Fator de risco

- » Pessoas que desenvolveram DM aos 30 anos de idade, ou antes, e principalmente o tipo 1 (5).

Diabetes *mellitus* tipo 2 e sua associação com a ELA

Fator protetor

- » Ação protetora para a ELA (3), principalmente em pacientes europeus (11);
- » Pode retardar o início dos sintomas motores na ELA, bem como promover o início tardio da ELA (13).

Fator de risco

- » No entanto, foi relacionado ao aumento do risco em pessoas jovens (< 50 anos) (5);
- » Pacientes que tiveram o primeiro diagnóstico da DM2 aos ≥ 55 anos de idade (10);
- » Pacientes do Leste Asiático (11).

Ausência de associação

- » Não afeta a sobrevivência de pacientes com ELA, e que a história da DM2 pré-mórbida não é um fator prognóstico independente na ELA (12).

Apenas um estudo não caracterizou o tipo de DM, onde demonstrou uma associação moderada, porém significativa entre a DM, e início da ELA, e pessoas do sexo masculino com idade \leq 65 anos, apresentam risco mais elevado para ELA (4).

Discussão

Neste estudo foi possível identificar a influência das modificações do metabolismo no prognóstico da ELA. Alterações como intolerância à glicose e resistência à insulina têm sido associadas à doença, incluindo aumento na incidência da DM e de dislipidemias, influenciando o início da doença e a sobrevida dos pacientes (7).

Com relação ao seu efeito protetor, observamos que está associado principalmente em pessoas idosas e do leste europeu, além de retardar o início de sintomas da ELA. Contudo, o fator desencadeante da ELA permanece desconhecido, caracterizando-a como uma doença multifatorial e multissistêmica. Uma das principais hipóteses de sua etiologia está relacionada à excitotoxicidade do glutamato. O acúmulo desse neurotransmissor está associado tanto à DM1 quanto à DM2 (14). No entanto, o mecanismo biológico que explica essa associação com a ELA ainda não está claro, sendo necessários mais estudos para esclarecer todo esse processo (5).

O efeito da DM na ELA parece variar de acordo com sua etiologia. A DM tipo 1 é caracterizada como uma doença autoimune, causada pela destruição das células beta pancreáticas, sendo insulina-dependente (15). A DM tipo 2, por sua vez, tem como característica a resistência à insulina ou a redução de sua produção. Nesse cenário, a DM1 está relacionada com um aumento da susceptibilidade à ELA (4), enquanto a tipo 2 confere proteção

quanto à degeneração dos neurônios motores (3,16), além de postergar o início dos sintomas da ELA (16).

Segundo Mariosa e colaboradores em 2015 (5), diferenças etiológicas entre a DM tipo 1 e tipo 2 podem ser responsáveis pelos efeitos na ELA, incluindo susceptibilidade genética e fenótipos corporais. A DM tipo 1 está relacionada com a perda de peso, sendo, portanto, considerada um fator contribuinte para a progressão mais rápida da doença. Por outro lado, na DM tipo 2, o perfil metabólico dos pacientes envolve obesidade e IMC alto, fatores curiosamente classificados como protetivos à degeneração neuromotora.

Contudo, não há um consenso quanto ao seu efeito no prognóstico da ELA. A DM tipo 2 possui um papel controverso na ELA, variando tanto como maléfico quanto benéfico para as complicações decorrentes do distúrbio neurodegenerativo. No estudo de coorte de Tsai, Lee e Lee em 2019 (10), observou-se uma mortalidade maior e significativa para pacientes com DM tipo 2 (22,65%) quando comparados aos pacientes sem DM (13,32%). Além disso, comorbidades como a hipertensão e a hiperlipidemia podem influenciar negativamente a progressão da doença. Por outro lado, Zeng e colaboradores em 2019 (11) descreveram evidências que inferem a DM tipo 2 como fator de proteção para a ELA na população europeia, mas não em pacientes do leste asiático.

Tal diferença pode ocorrer por diversas questões. A manifestação de características clínicas da ELA não segue um padrão e diverge quanto às etnias. Além disso, os mecanismos moleculares da doença, ainda não completamente elucidados, são amplos e variam entre as populações. Nesse cenário, tais fatores dependem também de aspectos genéticos (11). Alguns polimorfismos estudados em pacientes com ELA podem não ser

relevantes na população asiática, e vice-versa. Adicionalmente, alguns estudos relatam que asiáticos possuem biologicamente um risco menor de desenvolver ELA quando comparados a indivíduos europeus (17, 18).

Determinar a DM como pré-mórbida ou comórbida, ou seja, antes ou depois da ELA, também pode influenciar no curso da doença (13). Entre outros elementos, a DM pode aumentar a susceptibilidade dos nervos periféricos a outros processos patológicos. A neuropatia diabética, uma das principais complicações microvasculares da doença, pode desempenhar um papel tanto na iniciação quanto na progressão das lesões, afetando também o estado geral do paciente com ELA (8).

Além disso, o início tardio da DM tipo 2 pode exercer uma associação negativa com ELA, especialmente quando combinado com outros fatores que podem ser desencadeados pela própria DM, como a hipertensão e dislipidemias (10). Todavia, Paganoni e colaboradores em 2015 (12) demonstraram ausência de relação entre a DM tipo 2 e a ELA, sugerindo que a alteração metabólica não é um fator modificador no curso da doença.

Nosso estudo possui algumas limitações. Os artigos identificados não conseguiram distinguir a relação causa e efeitos bem como alguns estudos realizaram a coleta de bancos de dados, o que prejudica a inclusão de outras variáveis que poderiam auxiliar nas análises. Adicionalmente, informações como o tipo da DM predominante na amostra, IMC dos participantes, possíveis erros na classificação da DM também podem influenciar nas análises. Tais situações prejudicam mensurar o melhor efeito da DM no desencadeamento da ELA.

Conclusão

Foi possível observar que os efeitos da DM na ELA são controversos em relação à susceptibilidade para o desenvolvimento e a progressão do distúrbio neurodegenerativo. Até então, não foi evidenciado na literatura científica, um estudo capaz de descrever os processos genéticos e metabólicos influenciados pela DM na etiologia da ELA. Além disso, o mesmo tipo da DM pode não exercer o mesmo efeito em populações distintas, podendo estar relacionado a fatores genéticos e ao estilo de vida específico de cada etnia.

Dessa forma, se faz necessário à realização de estudos que possam relacionar os distúrbios metabólicos, com ênfase na diabetes, evidenciando a influência de cada tipo, bem como estabelecer de forma clara os mecanismos desencadeantes no desenvolvimento e progressão da ELA. Esses estudos são fundamentais para melhorar a compreensão deste cenário, os quais poderão contribuir na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos da doença, além de favorecer a pesquisa para novas vias terapêuticas de precisão.

Referências

Chia, R, Chiò A, Traynor BJ. Novel genes associated with amyotrophic lateral sclerosis: diagnostic and clinical implications. *The Lancet Neurology*. 2017; 17 (1): 94-102.

Van Es MA, Hardiman O, Chiò A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH. *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet*. 2017; 390 (10107): 2084-2098.

Kioumourtzoglou MA. *et al*. Diabetes mellitus, obesity, and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *JAMA Neurology*. 2015; 72 (8): 905-911.

Sun Y. *et al.* Risk of amyotrophic lateral sclerosis in patients with diabetes: a nationwide population-based cohort study. *Journal of Epidemiology*. 2015; 25 (6): 445-51.

Mariosa D, Kamel F, Bellocco R, Ye W, Fang F. Association between diabetes and amyotrophic lateral sclerosis in Sweden. *European Journal of Neurology*. 2015; 22 (11): 1436-1442.

Moglia C. *et al.* Influence of arterial hypertension, type 2 diabetes and cardiovascular risk factors on ALS outcome: a population-based study. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2017; 18 (7-8): 590-597.

Schumacher J. *et al.* Statins, diabetes mellitus, and prognosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: data from 501 patients of a population based registry in Southwest Germany. *European Journal of Neurology*. 2020; 27 (8): 1405-1414.

Lekoubou A, Matsha TE, Sobngwi E, Kengne AP. Effects of diabetes mellitus on amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Research Notes*. 2014; 7 (1): 171-178.

Pereira AL, Bachion MM. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. *Rev Gaúcha Enferm*. 2006; 27 (4): 491-498.

Tsai CP, Lee JKW, Lee CTC. Type II diabetes mellitus and the incidence of amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology*. 2019; 266 (9): 2233-2243.

Zeng P. *et al.* Causal association of type 2 diabetes with amyotrophic lateral sclerosis: New evidence from Mendelian randomization using GWAS summary statistics. *BMC Medicine*. 2019; 17 (1): 1-13.

Paganoni S, Hyman T, Shui A, *et al.* Pre-morbid type 2 diabetes mellitus is not a prognostic factor in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve*. 2015; 52 (3): 339-343.

Jawaid A. *et al.* ALS disease onset may occur later in patients with pre-morbid diabetes mellitus. *European Journal of Neurology*. 2010; 17 (5): 733-739.

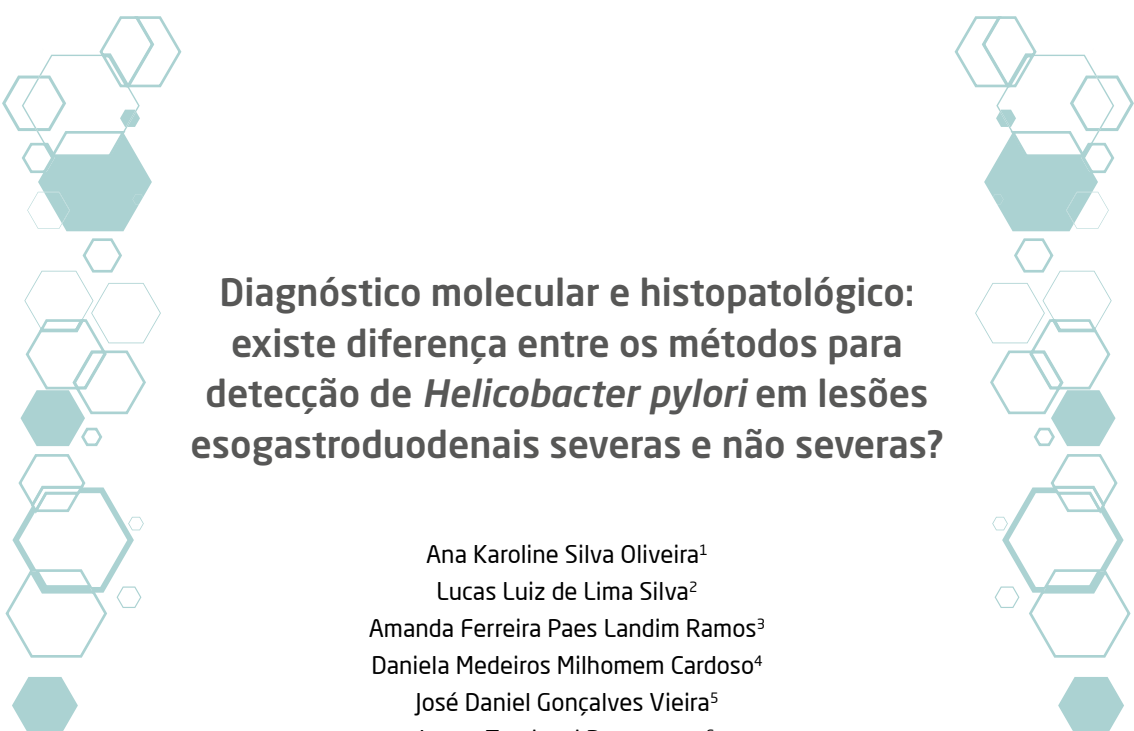
Jerusalem F. *et al.* ALS. *Neurology*. 1996; 47 (6): 218-20.

Jawaid A, Abid A, Schulz PE. Diabetes mellitus and amyotrophic lateral sclerosis: time to bridge the gap between the bench and the bedside. *European Journal of Neurology*. 2018; 25 (1): 3-4.

Jawaid A, Abid A, Schulz PE. Diabetes mellitus in amyotrophic lateral sclerosis: Dr. Jekyll or Mr. Hyde. *European Journal of Neurology*. 2015; 22 (11): 1419-1420.

Chiò A. *et al.* Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*. 2013; 41 (2): 118-130.

Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology*. 2007; 68 (13): 1002-1007.



Diagnóstico molecular e histopatológico: existe diferença entre os métodos para detecção de *Helicobacter pylori* em lesões esogastroduodenais severas e não severas?

Ana Karoline Silva Oliveira¹

Lucas Luiz de Lima Silva²

Amanda Ferreira Paes Landim Ramos³

Daniela Medeiros Milhomem Cardoso⁴

José Daniel Gonçalves Vieira⁵

Lucas Trevisani Rasmussen⁶

Mônica Santiago Barbosa⁷

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa, ubíqua, espiralada e pleomórfica que infecta a mucosa gástrica de humanos. Essa bactéria é considerada o agente etiológico de diversas lesões e doenças do trato gastrointestinal, como gastrite, duodenite, úlcera, atrofia, metaplasia e adenocarcinoma gás-

-
- 1 Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.
 - 2 Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.
 - 3 Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.
 - 4 Instituto do Aparelho Digestivo.
 - 5 Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.
 - 6 Faculdade de Medicina de Marília.
 - 7 Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás. Autor correspondente: santiago@ufg.br.

trico (AdG). Em decorrência do seu papel no desenvolvimento de câncer gástrico, o microrganismo é classificado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como um carcinógeno classe I (1). Além disso, têm se considerado o papel de *H. pylori* no risco de doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), uma vez que a infecção pela bactéria modifica a produção ácida gástrica reduzindo o pH para se estabelecer (2).

A infecção por *H. pylori* acomete mais da metade da população mundial, sendo a mais frequente infecção crônica no mundo. A prevalência da infecção por *H. pylori* é dinâmica, com ampla variação entre regiões do globo (3). No Brasil, particularmente nas áreas mais pobres, a prevalência pode chegar a 90% (4). Esses índices aumentam com o envelhecimento da população e são distintos entre as diferentes regiões do país, o que confirma o fato de que o *status* socioeconômico e as condições higiênico-sanitárias contribuem como fatores de risco (5).

A forma de transmissão mais comum da bactéria é a de pessoa-pessoa, sendo a via oral-fecal a mais importante e estudada, tal via ocorre porque a bactéria consegue manter-se íntegra na passagem do estômago para o duodeno. A transmissão por outras vias como a gastro-oral, oral-oral, iatrogênica e zoonótica também pode ocorrer (6,7). Nessa última, as moscas domésticas atuam como vetores mecânicos, desempenhando um papel relevante na transmissão da bactéria, por meio de seu contato com matéria orgânica em decomposição e fezes contaminadas (8,9).

Os métodos diagnósticos utilizados na detecção de *H. pylori* são classificados em invasivos e não invasivos (10). São considerados não invasivos os métodos que não envolvem a retirada de espécime gástrico. Já os métodos invasivos necessitam de fragmentos do tecido gástrico, que são obtidos durante a endos-

copia digestiva alta. Dentre os métodos invasivos estão inclusos o teste rápido da urease, cultura, exame histopatológico, imuno-histoquímica, técnica de hibridização fluorescente e a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). Já os métodos não invasivos incluem o teste sorológico, teste respiratório da ureia e teste de antígenos fecais (11).

De acordo com o IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por *Helicobacter pylori* o método de diagnóstico histopatológico é considerado o padrão ouro, pois permite a detecção da bactéria e avaliação do estado da mucosa gástrica (12). O teste respiratório com ureia marcada é considerado o padrão-ouro para o diagnóstico não invasivo, no entanto, a disponibilidade desse método no Brasil é limitada (13,14).

O exame histopatológico permite a avaliação do estado da mucosa gástrica, além de ser utilizado rotineiramente no diagnóstico de *H. pylori*. Tem como vantagem a alta sensibilidade, especificidade e o baixo custo (15). Sua execução ocorre a partir da obtenção de dois fragmentos gástricos. No entanto, a distribuição irregular do microrganismo pelo epitélio gástrico pode levar a resultados falso-negativos (16). Apesar de o teste fornecer dados importantes sobre o estado da mucosa gástrica, o uso recente de medicamentos, como os inibidores de bomba de prótons e bloqueadores de histamina podem causar alterações nos resultados (17).

A PCR é uma ferramenta molecular desenvolvida por Saiki *et al.* (1985) e Mullis *et al.* (1987) (18) e pode ser empregada em amostras obtidas por procedimentos invasivos ou não invasivos. A ferramenta tem como princípio a amplificação de sequências alvo do DNA bacteriano, que pode ocorrer a partir de espécimes gástricos a fresco (*in natura*), congeladas, fixadas em

parafina, ou a partir de fluidos corpóreos, como a saliva, urina ou sangue. Além disso, essa ferramenta permite identificar genes de virulência e de resistência a antimicrobianos diferencialmente expressos pela bactéria, contribuindo para identificação de novos alvos terapêuticos ou diagnósticos (13,19).

A escolha do teste diagnóstico deve levar em consideração diversos fatores, entre eles a sensibilidade, especificidade, acurácia, acessibilidade e tempo de execução do teste (20). O diagnóstico preciso é muito importante para a melhor detecção de *H. pylori* e um rápido tratamento, visto que a identificação precoce, permite a prevenção de doenças do trato gastrointestinal e suas complicações (21). Neste sentido, o presente estudo teve como objetivo comparar a técnica histopatológica e molecular na detecção de *H. pylori*, de acordo com os achados endoscópicos e histopatológicos de pacientes dispépticos.

Métodos

Considerações éticas e amostras

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) de um hospital referência sob número de parecer 2.519.032 (CAAE: 83422017.7.0000.5078). Foram incluídos neste estudo pacientes com idade superior a 18 anos, de ambos os sexos e que estavam de acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), assinado momento antes do exame de endoscopia digestiva alta.

Foram excluídos do estudo, pacientes que fizeram o uso de inibidores de bomba de prótons nas duas semanas que antecederam a coleta das amostras; uso de agentes bloqueadores de histamina na última semana; uso de imunossupressores ou antibióticos nas últimas oito semanas; pacientes com sangramen-

to gastrointestinal ativo; gestantes; lactantes; pacientes incapazes de serem submetidos a endoscopia digestiva alta.

A obtenção dos espécimes gástricos foi realizada de acordo com as recomendações do IV Consenso Brasileiro sobre a infecção por *H. pylori* (12). De cada paciente foram obtidos dois fragmentos de antro e corpo gástrico. As amostras foram encaminhadas ao laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário, para a análise histopatológica e ao Núcleo de Estudo em *H. pylori* (NEHP/UFG) para análise molecular.

Diagnóstico Histopatológico

As biópsias de mucosa gástrica foram fixadas em formalina tamponada a 10% e coradas por Giemsa e Hematoxilina-eosina (HE) (12). A análise do infiltrado inflamatório ocorreu de acordo com o Sistema de Sidney (14). Os parâmetros analisados foram: infiltração por polimorfonucleares no epitélio gástrico; presença de folículos linfoides; metaplasia intestinal; atipia de células regenerativas e presença de *H. pylori* na mucosa (14,22).

Lesões esogastroduodenais e critérios de severidade

A classificação das lesões esogastroduodenais entre severa e não severa foi estabelecida de acordo com os resultados endoscópicos e análises histopatológicas, seguindo as recomendações de guias e diretrizes (23). Assim, uma patologia foi considerada: (i) severa se o paciente apresentasse AdG, atrofia gástrica, metaplasia intestinal ou adenoma; (ii) não severa se o laudo endoscópico apresentasse resultado normal, esofagite, duodenite, gastrite, úlcera ou xantelasma (24).

Diagnóstico Molecular

A extração do DNA de *H. pylori* foi realizada utilizando o kit comercial “*KitQIamp DNA Minikit*®” (Quiagen, Valencia, CA, Estados Unidos), conforme o protocolo do fabricante.

A detecção molecular do DNA bacteriano ocorreu por meio da PCR de acordo com metodologia descrita por Nevoa *et al.* (2017) (25), utilizando o par de oligonucleotídeos: *hpx* e *hpx1* que amplificam um fragmento de 150 pares de bases (pb) (Quadro 1) (14). As reações foram constituídas por: 0,1 µL de *Taq* DNA Polimerase (2,5 unidades), 5 µL de PCR Buffer 10x contendo MgCl₂ (1,5 mM), 2 µL de dNTP (desoxiribonucleicos 5' - trifosfato- dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (2,5mM), 2 µL de cada oligonucleotídeos (10 pmol), 33,5 µL de água Milli-Q e 5 µL (50 ng) de DNA, totalizando 50 µL.

Quadro 1 - Sequência do primer, condições da PCR e tamanho do fragmento amplificado no rastreamento da infecção por *H. pylori*

Gene	Primer	Sequência do primer	Condições de amplificação	pb	Referência
16S rRna	<i>hpx</i> 1 <i>hpx</i> 2	CTGGAGARACTAAGYCCTCC GAGGAATACTCATTGCAAGCGGA	94°C 5', 40 ciclos 94°C 1' / 59°C 1' / 72°C 1' e 72°C 7'	150 pb	Luceti e Gatti, 2008 (26)

Os produtos da PCR foram submetidos à eletroforese em gel de agarose a 2%, utilizando corante de ácidos nucleicos *Blue Green Loading Dye I* (LGC Biotecnologia, São Paulo, Brasil). Ao final da eletroforese, o gel foi visualizado sob luz ultravioleta e as imagens fotodocumentadas.

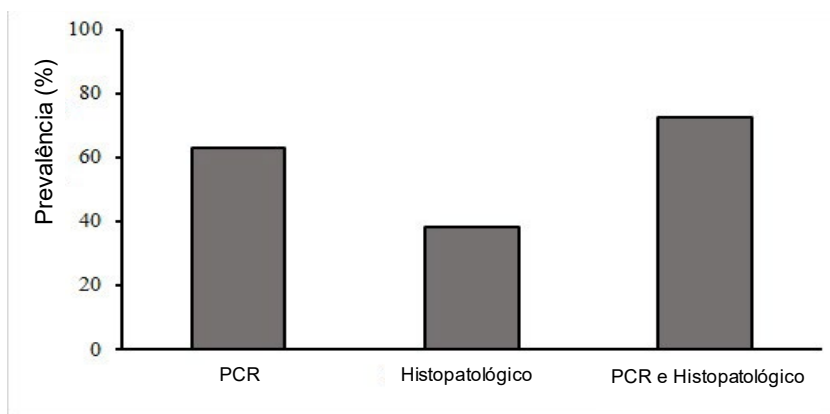
Análise de dados

As análises dos dados foram realizadas através do Software BioEstat 5.3 utilizando o teste de ANOVA. Foram considerados estatisticamente significativos valores de $p < 0.005$.

Resultados

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* foi realizado a partir de 76 amostras de tecido gástrico, utilizando o teste histopatológico e a técnica de PCR. O teste histopatológico foi capaz de detectar a bactéria em 38.1 % (29/76) das amostras e a PCR em 63.1(48/76). Ao associar as duas técnicas para o diagnóstico da infecção, a prevalência foi estimada em 72.3% (55/76) (Figura 1).

Figura 1 - Prevalência de *H. pylori* por métodos histopatológico e PCR



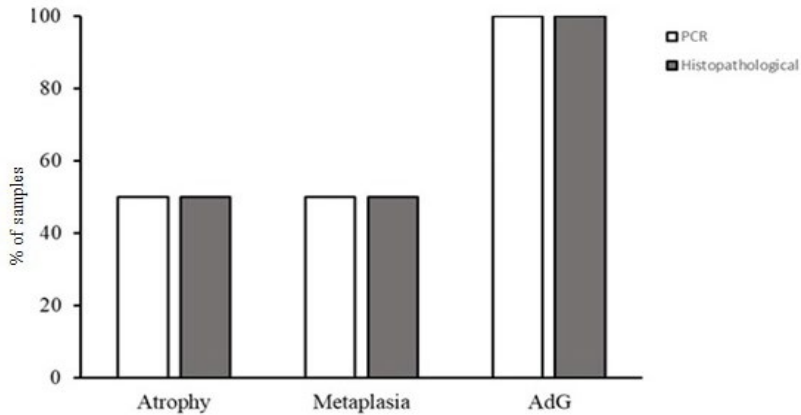
Dos pacientes infectados, 78.2% (43/55) eram do sexo feminino e 21.8% (12/55) do masculino e 58.2% (32/55) tinham idade superior a 44 anos e 41.8% (23/55) idade inferior a 44 anos (Tabela 1). Além disso, dentre os 55 pacientes infectados foram identificadas 79 lesões esogastroduodenais, uma vez que, alguns pacientes apresentaram mais de um achado endoscópico/histopatológico. Dentre os achados encontrados, 55.6% (44/79) eram gastrite, 15.2% (12/79) duodenite, 10.2% (8/79) esofagite, 5.1% (4/79) atrofia, 2.5% (2/79) úlcera, 2.5% (2/79) metaplasia, 1.2% (1/79) AdG e 7.59% (6/79) possuíam a mucosa gástrica com padrões considerados normais. A terapia prévia para erradicação da bactéria foi realizada por 50.9% (27/55) dos pacientes (Tabela 1).

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes

Variáveis	N	%
Sexo (n=55)		
Feminino	43	78,2
Masculino	12	21,8
Idade (n=55)		
< 44	32	58,2
> 44	23	41,8
Achados endoscópicos		
Adenocarcinoma	1	1,2
Atrofia	4	5,1
Duodenite	12	15,2
Esofagite	8	10,2
Gastrite	44	55,6
Úlcera	2	2,6
Metaplasia	2	2,6
Normal	2	7,5
Terapia prévia		
Sim	27	50,9
Não	28	49,1

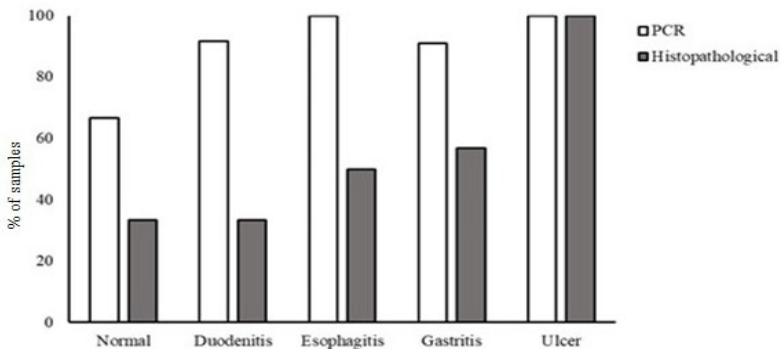
No grupo de pacientes com lesões não severas, a técnica de PCR apresentou melhor sensibilidade na detecção de *H. pylori* em comparação com o teste histopatológico ($p < 0.0491$). O teste molecular detectou a bactéria em 90.9% (40/44) das amostras de pacientes portadores de gastrite, 91.6% (11/12) de duodenite, 100.0% (8/8) de esofagite, e 66.6% (4/6) com mucosa normal. Em contrapartida, o teste histopatológico identificou o microrganismo em apenas 56.8% (25/44) de indivíduos com gastrite, 33.3% (4/11) com duodenite, 50.0% (4/8) com esofagite e 33.3% (2/6) com mucosa normal. Já em pacientes com úlcera não foi observada diferença entre os métodos (Figura 2).

Figura 2 - Comparação entre a PCR e o teste padrão-ouro na detecção de *H. pylori* em pacientes com diferentes alterações endoscópicas/histológicas não severas



Não houve diferença estatística significativa entre os métodos de detecção de *H. pylori* no grupo de pacientes com lesões esogastroduodenais severas ($p < 0.9955$). Os resultados demonstraram que o diagnóstico molecular e o histopatológico detectaram igualmente a bactéria em pacientes portadores de AdG e no grupo com atrofia e metaplasia, ambos os testes detectaram a bactéria em 50% dos pacientes (Figura 3).

Figura 3 - Comparação entre a PCR e o teste padrão-ouro na detecção de *H. pylori* em pacientes com diferentes alterações endoscópicas/histológicas severas



Discussão

H. pylori infecta o estômago de mais de 50% da população mundial (27). Desde a sua descoberta em 1983 (28), os cientistas demonstraram que o *H. pylori* está relacionado com a ocorrência de diferentes tipos de doenças gástricas, incluindo o câncer gástrico (29), através de vários mecanismos que essa bactéria desenvolveu ao longo dos anos (30). Neste estudo, o *H. pylori* foi identificado em 72,3% das amostras analisadas. Esses dados são semelhantes ao observado por Nevoa *et al.* (2017) (25), que demonstrou uma prevalência de 77.6% da infecção em pacientes dispépticos na região central do Brasil.

Vários estudos demonstram que pacientes do sexo masculino são mais acometidos pela infecção, em decorrência do estilo de vida, como tabagismo, etilismo e sedentarismo (4,31). Apesar desses dados, neste estudo a maior prevalência da infecção foi observada em pacientes do sexo feminino, o que pode ser justificado pelo fato desse grupo procurar mais o serviço de saúde, acarretando no aumento de casos diagnosticados em mulheres (32).

A infecção por *H. pylori* geralmente ocorre na infância e pode permanecer assintomática por décadas (33,34). Estudos demonstram que a infecção crônica está diretamente relacionada ao surgimento de sintomatologias gastrointestinais, fato que justifica o maior número de pacientes diagnosticados na fase adulta (22,35). Em nosso estudo 58.1% (32/55) dos pacientes possuíam idade inferior a 44 anos, o que corrobora com o estudo de Toscano *et al.* (2018) (5), que sugere uma diminuição da prevalência da infecção em pacientes idosos (36). A diminuição da prevalência nesse grupo é justificada pela exposição crônica à bactéria, que leva a atrofia na mucosa gástrica e acarreta na diminuição da densidade bacteriana no estômago (37,38).

Diversos achados endoscópicos foram encontrados no presente estudo. A gastrite foi a lesão gástrica (55.6%) mais frequente, seguida pela duodenite (15.2%) e esofagite (10.2%), respectivamente. Basílio *et al.* (2018) (4), estratificou a gastrite de acordo com o nível de inflamação e encontrou relevância estatística entre o seu agravamento e a presença de *H. pylori*. Estudo prévio realizado por Vinagre *et al.* (2015) (31), evidenciou resultados semelhantes aos nossos no nordeste brasileiro, em que a gastrite também foi a lesão gástrica mais observada. Em contrapartida, Rodrigues *et al.* (2019) também relataram a presença da infecção, associada a atrofia e metaplasia (39).

A infecção crônica por *H. pylori* é um fator de risco para o desenvolvimento de úlcera péptica, gastrite, AdG, além de causar vários efeitos no sistema digestivo (25). As diferentes manifestações clínicas são determinadas pela relação parasito-hospedeiro, que envolvem a regulação da expressão gênica, resposta imunológica; virulência, patogenicidade e variabilidade da cepa bacteriana, além dos fatores ambientais (4,40). Esses aspectos relacionados à interação parasito-hospedeiro podem justificar a heterogeneidade das alterações endoscópicas/histopatológicas encontradas no presente estudo.

No presente estudo, todos os pacientes com esofagite apresentaram a infecção por *H. pylori*. A relação entre a infecção por *H. pylori* e esofagite ainda é controversa. Na literatura, nenhuma relação causal clara foi estabelecida, embora alguns trabalhos apoiem o aparecimento de esofagite em pacientes nos quais a infecção foi curada (2). Sabe-se que a infecção por *H. pylori* modifica a produção ácida gástrica aumentando o pH para se estabelecer (20). Assim, alguns autores têm considerado que a presença de *H. pylori* reduz o risco de esofagite e que a eliminação

da infecção poderia levar a um aumento da produção ácida e da possibilidade de inflamação no esôfago. Por outro lado, outros fatores como o perfil genético da população, a intensidade da inflamação gástrica, a cepa e a localização da bactéria no estômago também podem causar modificações na produção ácida (2,41).

Foi observado nesse estudo que 50.9% dos indivíduos haviam realizado terapia prévia para erradicação da bactéria. A recidiva de *H. pylori* em pacientes previamente tratados pode ocorrer por recrudescência ou reinfecção (42). Apesar de a terapia triplíce ser considerada o tratamento de primeira linha, esse esquema reduziu a eficácia em diversos países, devido à resistência bacteriana (43). Em 2017 a OMS emitiu um relatório dos patógenos resistentes a antibióticos, que são considerados prioritários para o desenvolvimento de novas drogas antimicrobianas. *H. pylori* foi classificada como prioridade alta e ocupa a quinta posição da lista (44,45).

Neste estudo, dois testes invasivos utilizados para o diagnóstico de *H. pylori* em pacientes com lesões gástricas severas e não severas foram comparados. Apesar de o exame histopatológico ser considerado o padrão-ouro, as amostras positivas somente para a PCR foram incluídas no estudo, em função da alta especificidade e sensibilidade do diagnóstico molecular (5,9). Não houve diferença entre os testes utilizados na detecção da bactéria entre os dois grupos de pacientes com lesões esogastroduodenais. Entretanto, a PCR apresentou uma maior capacidade de detecção *H. pylori* em pacientes com lesões não severas, quando comparada ao padrão-ouro ($p < 0.491$). Ainda que a relevância estatística tenha sido observada, o valor limítrofe sugere estudos adicionais com um número amostral maior.

As desordens gástricas geralmente são iniciadas por uma inflamação persistente, que possui caráter evolutivo. Nas doenças

severas, o processo inflamatório exacerbado e persistente pode acarretar danos no DNA bacteriano (46). Além disso, a inflamação pode ocasionar na atrofia da mucosa gástrica, que resulta na diminuição da densidade bacteriana e migração do microrganismo para outras regiões do estômago. Esses fatores podem justificar a diminuição da sensibilidade da PCR, na detecção de *H. pylori* em lesões severas (5,13).

Apesar de a técnica de PCR ter sido mais eficiente na detecção de *H. pylori* em doenças não severas, o IV Consenso Brasileiro sobre a Infecção por *H. pylori* recomenda a associação de mais de um método diagnóstico para o sucesso no rastreamento da infecção (12).

Conclusão

Este estudo mostrou que em lesões esogastroduodenais não graves, a infecção por *H. pylori* é mais bem detectada pela técnica de PCR. Embora essa ferramenta molecular tenha melhor sensibilidade, ela não permite avaliar a condição da mucosa gástrica. Nesse sentido, recomenda-se a associação da PCR e o padrão-ouro para melhorar a acurácia do diagnóstico de *H. pylori*.

Referências

- Wannmacher L. A erradicação do *Helicobacter pylori*. Organ Pan-Americana da Saúde/ Organ Mund da Saúde - Bras 2007. 2009; 1-6.
- Scida S, Russo M, Miraglia C, Leandro G, Franzoni L, Meschi T, *et al*. Relationship between *Helicobacter pylori* infection and GERD. Acta Biomed. 2018;89(4):40-3.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al*. Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Gastroenterology. 2017;153(2):420-9.
- Basílio ILD, Catão MDFC, Carvalho JDDS, Freire-Neto FP, Ferreira LC, Jerônimo SMB. Risk factors of *Helicobacter pylori* infection in an urban

community in Northeast Brazil and the relationship between the infection and gastric diseases. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2018;51(2):183-9.

Toscano EP, Madeira FF, Dutra-Rulli MP, Gonçalves LOM, Proença MA, Borghi VS, *et al.* Epidemiological and Clinical-Pathological Aspects of *Helicobacter pylori* Infection in Brazilian Children and Adults. *Gastroenterol Res Pract.* 2018; 2018:1-8.

Mitchell HM, Li YY, Hu PJ, Liu Q, Chen M, Du GG, *et al.* Epidemiology of *Helicobacter-pylori* in Southern China - Identification of Early-Childhood as the Critical Period for Acquisition. *J Infect Dis.* 1992;166(1):149-53.

Marshall BJ, Warren JR. Unidentified Curved Bacilli in the Stomach of Patients With Gastritis and Peptic Ulceration. *Lancet.* 1984;323(8390):1311-5.

Lopes AI, Vale FF, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection - Recent developments in diagnosis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(28):9299-313.

Junqueira ACM, Ratan A, Acerbi E, Drautz-Moses DI, Premkrishnan BNV, Costea PI, *et al.* The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-15.

Shetty V, Ballal M, Balaraju G, Shetty S, Pai GC, Lingadakai R. *Helicobacter pylori* in dyspepsia: Phenotypic and genotypic methods of diagnosis. *J Glob Infect Dis.* 2017;9(4):131-4.

El-Zimaity H, Choi WT, Lauwers GY, Riddell R. The differential diagnosis of *Helicobacter pylori* negative gastritis. *Virchows Arch.* 2018; 473:533-550.

Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M do CF, Zaterka S, *et al.* IVth Brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol.* 2018;55(2):97-121.

Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. *World J Gastroenterol.* 2014;20(6):1438-49.

Stolte M, Meining A. The Updated Sydney System: Classification and Grading of Gastritis as the Basis of Diagnosis and Treatment. *Can J Gastroenterol.* 2001;15(9):591-8.

Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: Histology. *Ann Transl Med.* 2015;3(1):1-8.

Hohmann R, Barison D, Bombarda GB, Mateus Foiatto W. Comparação entre teste da urease e histopatologia na identificação do *Helicobacter pylori*. *Artig Orig GED gastroenterol endosc dig.* 2017;36(1):1-6.

Teixeira TF, De Souza IKF, Rocha RDR. *Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento. *Percurso Acadêmico.* 2017; 6 (12): 481.

Mullis K, Faloona F, Scharf S, Saiki R, Horn G, Erlich H. Specific enzymatic amplification of DNA in vitro: the polymerase chain reaction. *Biotechnology.* 1992;24(Table 1):17-27.

Joshi M, Deshpande JD. Polymerase Chain Reaction: Methods, Principles and Application. *Int J Biomed Res.* 2011;2(1).

Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: What should be the gold standard? *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12847-59.

Bessède E, Arantes V, Mégraud F, Coelho LG. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2017; 22:3-8.

Paredes-Osses E, Sáez K, Sanhueza E, Hebel S, González C, Briceño C, *et al.* Association between cagA, vacAi, and dupA genes of *Helicobacter pylori* and gastroduodenal pathologies in Chilean patients. *Folia Microbiol (Praha).* 2017;62(5):437-44.

Krinsky M, Binmoeller K. Endosonographic characterization of subepithelial lesions of the upper gastrointestinal tract. *UpToDate.* 2009; Janeiro 20.

Zhang R-G. Role of *Helicobacter pylori* infection in pathogenesis of gastric carcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2016;7(1):97.

Nevoa R, Menezes G, Lopes A, Hemelly F, Morelli M, Barbosa M. Molecular technique for detection and identification of *Helicobacter pylori* in clinical specimens: a comparison with the classical diagnostic method. *J Bras Patol e Med Lab.* 2017; 53:13-9.

Luscenti RS, Gatti LL. Diagnóstico molecular da infecção pelo *Helicobacter pylori* em mucosa gástrica. *Rev Para Med.* 2008;22(1):21-6.

Gall A, Gaudet R, Gray-Owen S, Salama NR. TIFA Signaling in Gastric Epithelial Cells Response to *Helicobacter pylori* Infection. *Immune, Syst Innate*. 2017;1-16.

Robin Warren J, Marshall B. Unidentified Curved Bacilli on Gastric Epithelium in Active Chronic Gastritis. *Lancet*. 1983;321(8336):1273-5.

Schulz C, Schutte K, Mayerle J, Malferttheiner P. The role of the gastric bacterial microbiome in gastric cancer: *Helicobacter pylori* and beyond. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019;9(6):259-61.

Camilo V, Sugiyama T, Touati E. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2017; 22:1-6.

Vinagre IDF, de Queiroz AL, da Silva MR, Vinagre RMD, Martins LC. Infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes com diferentes doenças gastrointestinais do Norte do Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(4):266-71.

IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 [Internet]. Instituto Brasileira de Geografia e Estatística (IBGE). 2014. 181 p.

Kamboj AK, Cotter TG, Oxentenko, Amy S. Oxentenko M. *Helicobacter pylori*: The Past, Present, and Future in Management. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):599-604.

Kusters JG, Van Vliet AHM, Kuipers EJ. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clin Microbiol Rev*. 2006;19(3):449-90.

Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2014;19(S1):1-5.

Ramos AFPL, Silva LL de L, Silva AMC, Cardoso DMM, Blanco AJV, Pontes JC, *et al*. Factors in the development of the gastroduodenal diseases in a population from the central-west region of Brazil. *Sapiencia*. 2019;181-96.

Casali JJ, Neves BD, Franzon O, Kruel NF. Epidemiological analysis and use of rapid urease test in patients with perforated peptic ulcers. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(2):93-8.

Maria R, Ferreira D, Cristina T, Corvelo DO, Arnaud VC, Claudia A, *et al*. Determination of strains of *Helicobacter pylori* and of polymorphism in the interleukin-8 gene in patients with stomach cancer. *Arq Gastroenterol*. 2011;(1):46-51.

Rodrigues MF, Guerra MR, Alvarenga AVR, Sousa DZ de O, Costa RAV e S, Cupolilo SMN. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. 2018;1-12.

John C. Atherton MJB. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest. 2009;119(9):2475-87.

Di Mario F, Goni E. Gastric acid secretion: Changes during a century. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28(6):953-65.

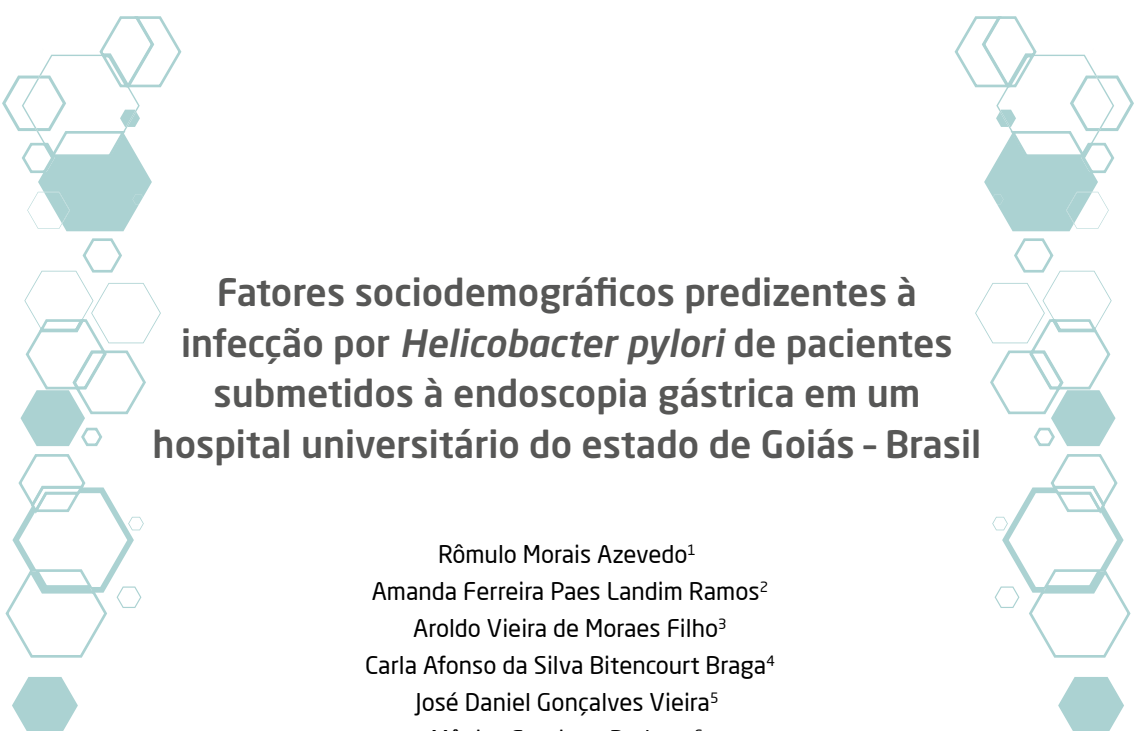
Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, Von Groll A, da Silva PEA. A resistência de *Helicobacter pylori* aos antimicrobianos. Arq Gastroenterol. 2016;53(4):215-23.

Samie A, F. N, N. R. *Helicobacter pylori* Infection — Challenges of Antimicrobial Chemotherapy and Emergence of Alternative Treatments. Trends *Helicobacter pylori* Infect. 2014;

Malferteiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection - The Maastricht IV/ Florence consensus report. Gut. 2012;61(5):646-64.

World Health Organization. World health statistics 2017: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva World Heal Organ. 2017.

Nai GA, Parizi ACG, Barbosa RL. Association between *Helicobacter pylori* concentration and the combining frequency of histopathological findings in gastric biopsies specimens. Arq Gastroenterol. 2007;44(3):240-3.



Fatores sociodemográficos predizentes à infecção por *Helicobacter pylori* de pacientes submetidos à endoscopia gástrica em um hospital universitário do estado de Goiás - Brasil

Rômulo Morais Azevedo¹
Amanda Ferreira Paes Landim Ramos²
Aroldo Vieira de Moraes Filho³
Carla Afonso da Silva Bitencourt Braga⁴
José Daniel Gonçalves Vieira⁵
Mônica Santiago Barbosa⁶

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria espiralada gram-negativa, mede de 3 a 5µm de comprimento e 0,5µm de largura, microaerófila, altamente móvel, cujo nicho ecológico é o estômago humano. Trata-se de uma bactéria resistente, fastidiosa, flagelada, que possui de 4 a 6 flagelos unipolares, e pode

-
- 1 Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.
 - 2 Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.
 - 3 Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.
 - 4 Faculdade de Farmácia e Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.
 - 5 Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás.
 - 6 Faculdade de Farmácia e Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori* do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da Universidade Federal de Goiás. Autor correspondente: santiago@ufg.br.

permanecer viável por longos períodos fora do corpo humano, em água, vegetais e fezes (1).

A infecção pela *H. pylori* representa um dos principais problemas de saúde pública, tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento. Na maioria dos indivíduos, a infecção pode ser clinicamente silenciosa, no entanto, em alguns casos, está associada às diversas patologias que acometem o sistema gástrico e extragástrico (2). As lesões e complicações do sistema gástrico podem variar desde gastrite e úlceras ao adenocarcinoma gástrico, considerado o terceiro câncer mais comum e a segunda principal causa de mortalidade relacionada ao câncer (3).

A *H. pylori* tem sido descrita em todo mundo, estima-se que mais de 50% da população mundial esteja infectada. Sua prevalência é variável em relação à geografia, etnia, idade, sexo e fatores socioeconômicos. No Brasil, estudos demonstram que o índice da infecção por *H. pylori* é bem variado, e em regiões cujas condições de saneamento são escassas, a infecção pode atingir cerca de 90% da população (4,5). Tal diferença está relacionada às grandes variações sociodemográficas que ocorrem no país, na qual, a região norte apresenta maior prevalência da infecção por *H. pylori* quando comparada com a região sul (6).

A população mais vulnerável à infecção por *H. pylori* são as crianças e os idosos, devido ao maior contato interpessoal nesses estágios da vida. Acredita-se que na maioria dos indivíduos a infecção é adquirida durante a primeira infância, e ao longo da vida as complicações podem se apresentar através da sintomatologia clínica (7). Estudos epidemiológicos no Brasil mostram que a taxa de prevalência da infecção por *H. pylori* é alta nos 2 primeiros anos de vida, a infecção pode afetar até 50% das

crianças de 2 a 5 anos, e em crianças com idade superior a 10 anos e adultos, a taxa pode atingir cerca de 70 a 90% (8,9).

Os mecanismos de transmissão da *H. pylori* ainda não estão completamente elucidados, no entanto, as vias de transmissão mais aceitas incluem fecal-oral, oral-oral, gástrico-oral, sexual, iatrogênica e zoonótica (10,12). A via fecal-oral predomina em países com baixas condições socioeconômicas, famílias numerosas e grupos populacionais com pouca higiene e condições sanitárias. Nos países desenvolvidos, a transmissão ocorre predominantemente, por via oral-oral, e a via gastro-oral pode predominar entre os grupos institucionalizados, escolas e creches. Os padrões de propagação da bactéria podem ocorrer de modo vertical, entre mãe-filho e de modo horizontal, entre indivíduos ou por contaminação ambiental (13).

Os fatores de risco para a infecção pela *H. pylori*, incluem sexo, idade, nível de escolaridade, falta de saneamento, falta de água tratada, condições precárias no domicílio e peridomicílio, manipulação inadequada de alimentos, histórico familiar de doença gástrica e principalmente, acessibilidade precária aos cuidados de saúde (14). Todos esses fatores de risco são indicadores e características sociodemográficas que estão significativamente associados à predisposição da contaminação pela bactéria.

Desse modo, levando-se em consideração as complicações associadas à infecção por *H. pylori*, a desigualdade socioeconômica predominante no país, bem como o aumento significativo da incidência do adenocarcinoma gástrico, o presente estudo teve o objetivo de avaliar os fatores socioeconômicos predizentes à infecção por *H. pylori* na região Centro-Oeste do Brasil, no intuito de contribuir com medidas preventivas e políticas públicas a ser incorporadas pelo Sistema Único de Saúde - SUS.

Materiais e métodos

População do estudo

O grupo de estudo foi composto por pacientes submetidos à endoscopia gástrica no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC/UFG), na cidade de Goiânia. Os pacientes foram previamente esclarecidos sobre a pesquisa e convidados a participar do estudo. Aqueles que concordaram, foram submetidos ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e ao questionário de pesquisa contendo questões socioeconômicas e sociodemográficas.

Como critério de inclusão, foram selecionados pacientes com idade superior a 18 anos, já os critérios de exclusão foram: uso de inibidores da bomba de prótons ou agentes bloqueadores a uma semana da realização da endoscopia, uso de imunossuppressores ou antibióticos precedentes a oito semanas da endoscopia, sangramento gastrointestinal ativo, gravidez, lactantes, ou incapacidade de se submeter à endoscopia.

Considerações éticas

O protocolo do estudo foi revisado e aprovado segundo os padrões éticos do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, CAAE: 83422017.7.0000.5078, parecer substanciado número 2.519.032, conforme a Resolução CNS/196/96, além de garantir o consentimento dos pacientes através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Avaliação endoscópica e determinação da infecção por *Helicobacter pylori*

Foram coletadas amostras de tecido gástrico de 117 pacientes dispépticos, que foram submetidos ao exame de endoscopia superior. O exame clínico endoscópico foi conduzido no Hospital

das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, regional Goiânia. Foram coletados três fragmentos de tecido gástrico de cada paciente, dos quais, dois foram submetidos a exame histopatológico e um submetido a diagnóstico molecular (reação em cadeia da polimerase - PCR). Os laudos diagnósticos da infecção por *H. pylori*, bem como dados socioeconômicos e sociodemográficos foram coletados através do questionário.

Extração de DNA

A extração de DNA foi realizada no Laboratório de Biotecnologia de Microrganismo da UFG, de acordo com o protocolo Kit-Qiamp DNA minikit® (Qiagen, Valencia, CA, Estados Unidos). Uma alíquota de 10 µl de cada amostra foi utilizada para quantificação de DNA e análise de pureza com NanoDrop® (ND-1000 UV-Vis).

PCR

O DNA genômico foi amplificado pelo método de PCR em condições e sequências de oligonucleotídeos conforme descrito por Névoa (2017) (15). A detecção molecular de *H. pylori* foi realizada amplificando o gene ribossomal 16S (rRNA), utilizando os oligonucleotídeos *hpx* (CTGGAGARACTAAGYCCTCC) / *hpx1* (GAGGAATACTCATTGCGAAGGCGA). Cada reação consistiu em: 0,5 µl de DNA Taq polimerase (2,5 unidades), 5 µl de tampão de PCR CoralLoad 10× (QIAamp, Qiagen) contendo MgCl₂ (1,5 mM), 2 µl (2,5 mM) de dNTP (desoxirribonucleotídeos 5'-trifosfato - dATP, dCTP, dGTP, dTTP), 4 µl de cada par de oligonucleotídeos (10 pmol cada), 33,5 µl de água milli-Q ultrapura e 5 µl (50 ng) de DNA genômico, totalizando 50 µl por reação. Foram utilizados controle negativo e positivo, com uma alíquota de DNA de *H. pylori* gentilmente cedida pelo pesquisador Lucas Trevizani Rasmussen, da Universidade do Sagrado Coração (Bauru, SP).

Os produtos amplificados foram analisados através de eletroforese em gel de agarose 1,6% corado com brometo de etídio (10 mg/ml). Os tamanhos dos fragmentos de 150 pares de bases foram considerados positivos para os primers de PCR *hpx/hpx1*.

Análise dos dados

Os dados coletados foram analisados por estatística, na qual utilizou-se o Software BIOSTAT versão 5.0 para a realização dos cálculos. O teste de associação Qui-quadrado (ou teste Exato de Fisher quando apropriado) foi utilizado para verificar a associação da *H. pylori* com as variáveis. A análise incluiu a estimativa da prevalência da infecção nos pacientes estudados com infecção pela bactéria, com cálculo do respectivo intervalo de confiança de 95%.

Para todos os testes foi estabelecido o nível de significância igual a 0,05.

Resultados e discussão

Foram avaliadas através de análise molecular, biópsias de 117 pacientes submetidos à endoscopia gástrica. Destes, 92 eram mulheres e 25 homens, com idade categorizada de 18 a 44 anos. Os dados dos pacientes relacionados ao sexo, idade, nível de escolaridade, renda mensal e condições de moradia, encontram-se na Tabela 1.

Houve diferença significativa entre os sexos ($p < 0,0001$), porém não houve associação estatisticamente significativa entre idade, nível de escolaridade, renda mensal e condições de moradia para infecção por *H. pylori*. Todavia, os dados de estudos epidemiológicos apontam variações para prevalência entre grupos de populações de acordo com a geografia, etnia, idade e, sobretudo, devido às diferenças socioeconômicas entre regiões/

países. De acordo com a literatura, existem inúmeros fatores de risco para infecção por *H. pylori*, como idade, sexo, baixo nível socioeconômico, condições de moradia, condições de higiene precárias, saneamento inadequado, consumo de água e alimentos contaminados e histórico familiar (infecção pela bactéria dentro do agregado familiar). Todos esses fatores desempenham um papel na prevalência global da infecção (16), desse modo, acredita-se que neste estudo a associação não foi estatisticamente significativa devido ao tamanho amostral.

A prevalência para infecção por *H. pylori* no estudo foi de 65,8% (IC 95% = [56,8;73,8]) correspondente a prevalência nacional que pode variar de 50% a 96% nos segmentos populacionais de alto risco (17). Alguns estudos apresentam essa variabilidade: 88% em Belém (PA) (18), 48,8% em São Paulo (SP) (19), 68,2% em Salvador (BA), 69,5% em Campina Grande (PB) (6), 25% em São Miguel do Oeste (SC) (20), 53,1% Santa Cruz do Sul (RS) (21). No Brasil, é provável que os diferentes níveis de prevalência sejam decorrentes da grande diversidade social, cultural e econômica encontrada e, talvez, também sejam resultado das diversas etnias da população brasileira.

Tabela 1 - Número e porcentagem de indivíduos segundo sexo, idade, nível de escolaridade, renda mensal e condições de moradia

Variável	H. pylori		P
Sexo	Negativos n (%)	Positivos n (%)	
Masculino	8 (32)	17 (68)	<0,001
Feminino	32 (35)	60 (65)	
Idade*			
Entre 18-24	2 (20)	8 (80)	0,175
Entre 24-34	3 (20)	12 (80)	
Entre 34-44	4 (22)	14 (78)	
> 44 anos	30 (41)	43 (59)	
Nível de escolaridade			
1º completo	6 (38)	10 (63)	0,710
1º incompleto	16 (35)	30 (65)	
2º completo	12 (36)	21 (64)	
2º incompleto	2 (40)	3 (60)	
3º completo	0 (0)	6 (100)	
3º incompleto	1 (25)	3 (75)	
Analfabeto (a)	3 (43)	4 (57)	
Renda mensal			
< 1 salário mínimo	3 (20)	12 (80)	0,670
Até 2 salários mínimos	13 (33)	26 (67)	
De 3 a 5 salários mínimos	12 (32)	25 (68)	
> 5 salários mínimos	3 (50)	3 (50)	
Não informado	7 (47)	8 (53)	
Não sabe	2 (40)	3 (60)	
Residia na infância*			
Zona rural	26 (36)	46 (64)	0,640
Zona urbana	14 (32)	30 (68)	
Condições de residência (infância)			
Água encanada; Esgoto; Vaso sanitário	29 (34)	56 (66)	0,690
Esgoto; Vaso sanitário	0 (0)	3 (100)	
Não houve	11 (38)	18 (62)	

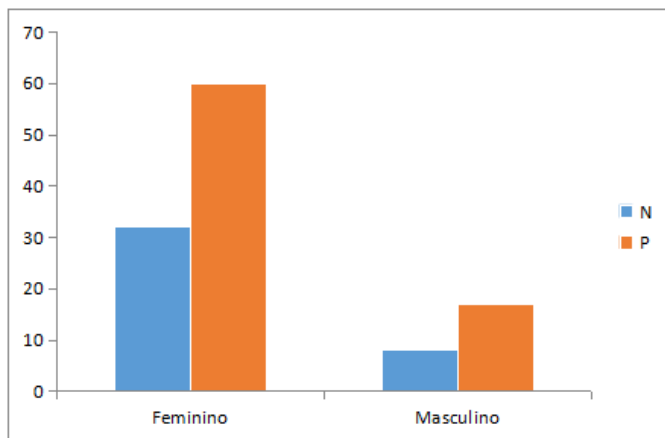
continua →

Variável	<i>H. pylori</i>		P
	Negativos n (%)	Positivos n (%)	
Sexo			
Quantidade de pessoas p/ cômodo*			
2	4 (57)	3 (43)	0,380
3	4 (40)	6 (60)	
> 3	32 (32)	67 (68)	
Forma de abastecimento de água na residência			
Água da chuva armazenada em cisterna	2 (29)	5 (71)	0,740
Rede geral de distribuição	38 (35)	72 (65)	

*Um caso não informado.

A distribuição dos pacientes no diagnóstico da infecção pela *H. pylori* foi predominantemente maior para o sexo feminino, interpretada na Figura 1, correspondendo a 51,3% de toda população estudada e 65% de todas as mulheres que compuseram o estudo. A frequência da infecção em mulheres tem sido apresentada em alguns estudos (22,23). Todavia, tal análise ainda é controversa, necessitando de mais estudos complementares para avaliar a prevalência da infecção por *H. pylori* em mulheres.

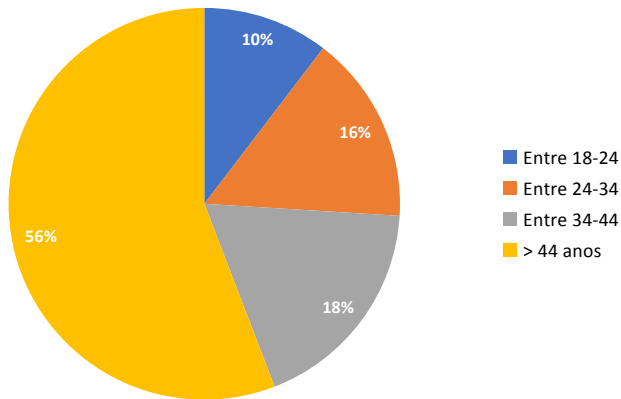
Figura 1 - Distribuição dos pacientes quanto ao sexo e diagnóstico por *H. pylori*



Legenda: N - Pacientes Negativos; P - Pacientes positivos.

Na categorização da idade para os pacientes com diagnóstico positivo para infecção por *H. pylori*, pacientes com idade >44 anos representaram cerca de 56% dos pacientes diagnosticados com o microrganismo, esquematizado na Figura 2. A idade se apresenta como um fator de risco para infecção pela bactéria, visto que a população mais vulnerável são crianças e idosos, devido ao maior contato interpessoal nestes estágios da vida. (7).

Figura 2 - Distribuição de idade para o diagnóstico de *H. pylori* positivo



Pacientes com menor nível de escolaridade, analfabetos e com 1º grau incompleto, apresentaram a maior população dos pacientes positivos para infecção por *H. pylori*, correspondendo, dos diagnósticos positivos, 5% e 39% respectivamente, apresentados na Tabela 2. A escolaridade é um indicador sociodemográfico, considerado um fator de risco para infecção pela bactéria. Vários estudos demonstram a maior prevalência da infecção pelo microrganismo em populações de baixo nível de escolaridade, associado ao baixo nível econômico, falta de esclarecimento sobre as medidas paliativas para infecção e práticas de higiene (19,24).

Tabela 2 - Pacientes quanto ao nível de escolaridade para diagnóstico de *H. pylori* positivo

Nível de Escolaridade	%
Analfabeto(a)	5
1º completo	13
1º incompleto	39
2º completo	27
2º incompleto	4
3º completo	8
3º incompleto	4

No Porto, um estudo realizado com 2.067 adultos mostrou que a prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 84,2% (IC 95% 82,4-86,1); aumentando com a idade (18-30 anos 72,6%, \geq 71 anos 88,1%; $p < 0,001$) e diminuindo com a escolaridade (\leq 4 anos de escolaridade 100,0%; \geq 10º ano de escolaridade 72,6%; $p < 0,001$) (25).

O salário mínimo da renda mensal no Brasil é anualmente discutido no calendário político-econômico como uma ferramenta no combate à pobreza e a seu impacto social. A pobreza é considerada um fator de risco para infecção por *H. pylori*, e está associada com a inapropriada higiene pessoal e da família, consumo de água não tratada e precárias condições de moradia (26). Neste estudo, os pacientes categorizados em relação à renda mensal que relataram possuir renda abaixo de 2 salários mínimos representaram 50% de todos os casos com diagnósticos positivos para a bactéria, 36% relataram renda superior a 2 salários mínimos, 10% optaram por não informar a renda e 4% não soube informar. Os resultados estão demonstrados na Tabela 3.

Tabela 3 - Pacientes quanto à renda mensal e diagnóstico de *H. pylori* positivo

Renda Mensal	%
< 1 salário mínimo	16
Até 2 salários mínimos	34
De 3 a 5 salários mínimos	32
> 5 salários mínimos	4
Não informado	10
Não sabe	4

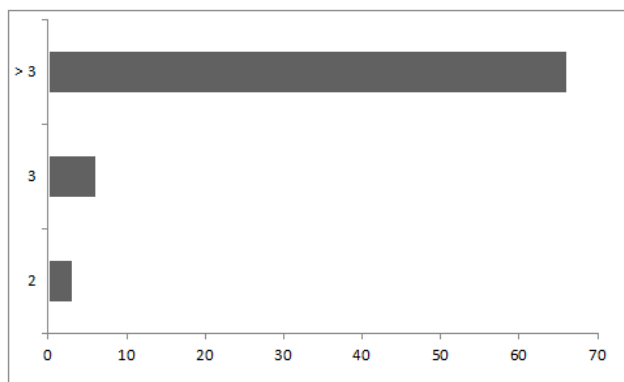
Considerando as condições de moradia, principalmente o saneamento básico, 23% dos pacientes com diagnóstico positivo para *H. pylori* relataram não ter água tratada, esgoto e vaso sanitário em sua moradia durante a infância. Nesse sentido, estudos sugerem a alta prevalência da infecção para indivíduos que vivem em ambientes insalubres, cujas condições de saneamento básico e moradia são precárias (16). Em tais situações, os principais fatores contribuintes para a infecção da *H. pylori* incluem ausência de instalações sanitárias, disposição inadequada de lixo doméstico e esgoto, o que oportuniza a via de transmissão fecal-oral (26). Embora, neste estudo não tenha sido encontrada uma associação estatisticamente significativa para tais fatores ($p=0,69$).

A transmissão parental tem sido frequentemente relatada, sendo a mais frequente transmissão entre parentes próximos e entre indivíduos que habitam na mesma casa. Estudos epidemiológicos indicam que a maior parte das infecções ocorre dentro da família, principalmente da mãe para os filhos e entre irmãos, devido à constante proximidade física (27,28) sugerindo que a transmissão pessoa-pessoa seja um mecanismo importante na transmissão do agente.

Um estudo realizado no Japão com 838 crianças e seus familiares investigou a transmissão intrafamiliar de infecção por *H. pylori*, confirmando a via de transmissão, como um mecanismo importante para a disseminação de *H. pylori* em uma família de três gerações (29).

Nessa perspectiva, 67 pacientes (87%) que receberam o diagnóstico positivo para a *H. pylori* relataram dividir cômodo com mais de 3 pessoas, 6 pacientes (8%) relataram dividir o mesmo cômodo com 3 pessoas e 3 (4%) pacientes dividiam cômodo com 2 pessoas, representado na Figura 3. A superlotação de moradias é um risco relevante para a transmissão da bactéria, considerando fatores como hábitos de não lavar as mãos, compartilhamento de camas entre jovens e adultos, alimentar-se utilizando o mesmo prato, talheres, copos e materiais de cozinha (30). Entretanto, não foi identificada uma relação significativa neste estudo entre tal fator de risco e a infecção pela bactéria ($p=0,38$).

Figura 3 - Distribuição dos pacientes *H. pylori* positivos quanto ao compartilhamento de quartos



Outro fator relevante na condição de moradia para a transmissão da bactéria é a região de habitação. Estudos epidemiológicos no Brasil apontam maior prevalência em crianças, jovens

e adultos para infecção por *H. pylori* em regiões rurais quando comparado com região urbana (31,32).

Em uma pesquisa realizada na área rural de Araçá (MG), a prevalência da infecção pela bactéria chegou a 87% em adultos e 62% em crianças, tal prevalência foi associada com superlotação de moradias, falta de saneamento básico, água tratada, coleta de lixo e acessibilidade precária aos cuidados de saúde (33).

No presente estudo, dos pacientes diagnosticados positivamente para *H. pylori*, 60% declararam ter morado em área rural na infância, tal porcentagem corresponde à prevalência da infecção pela bactéria em estudos da área rural, e 39% declararam morar em área urbana durante a infância (33).

Conclusão

Neste contexto, o fator de significância para a infecção por *H. pylori* no presente estudo foi o sexo ($p < 0,001$). Todavia, não é possível afirmar que o sexo se apresenta como um fator de risco para infecção pela bactéria, necessitando de mais estudos complementares para melhor elucidação de tal associação.

Os fatores sociodemográficos como idade, renda mensal, nível de escolaridade e condições de moradia não apresentaram relevância estatística significativa, tal achado pode estar relacionado com o número amostral analisado no estudo. A prevalência da infecção pela *H. pylori* dos pacientes analisados (65,8%) foi correspondente à prevalência nacional, o que reforça a necessidade de mais políticas preventivas ao combate da infecção pela bactéria e, conseqüentemente, o controle do adenocarcinoma gástrico, a principal complicação associada à bactéria.

Referências

- Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;7(11):629-641.
- Rażuka-Ebela D, Giupponi B, Franceschi F. *Helicobacter pylori* and extragastric diseases. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1:e12520.
- Seid A, Demsiss W. Feco-prevalence and risk factors of *Helicobacter pylori* infection among symptomatic patients at Dessie Referral. *BMC Infect Dis*. 2018(1):260.
- Frugis S, Czczeko NG, Malafaia O, Parada AD, Poletti PB, Secchi TF, *et al*. Prevalência do *Helicobacter pylori* há dez anos comparada com a atual em pacientes submetidos à endoscopia digestiva alta. *ABCD, Arq Bras Cir Dig*. 2016;29(3):151-154.
- Wormwood T, Parra A, Bersky G, Madariaga JA, Haberle S, Flores J *et al*. Prevalencia de cepas cagA-positivo en la región de Coquimbo, determinada mediante nested-qPCR en muestras fecales. *Rev Med Chile*. 2018; 146:596-602.
- Basílio ILD, Catão MFC, Carvalho JDS, Freire-Neto FP, Ferreira LC, Jerônimo SMB. Risk factors of *Helicobacter pylori* infection in an urban community in Northeast Brazil and the relationship between the infection and gastric diseases. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018;51(2):183-189.
- Yucel O. Prevention of *Helicobacter pylori* infection in childhood. *World J Gastroenterol*. 2014;20(30):10348-10354.
- Oliveira JG, Ferreira CHT, Camerin ACS, Rota CA, Meurer L, Silveira TR. Prevalence of infection with cagA-positive *Helicobacter pylori* strains among children and adolescents in Southern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2014;51(3):180-185.
- Dattoli VCC, Veiga RV, Da Cunha SS, Pontes-De-Carvalho LC, Barreto ML, Alcântara-Neves NM. Seroprevalence and potential risk factors for *Helicobacter pylori* infection in Brazilian children. *Helicobacter*. 2010;15(4):273-278.
- Siqueira JS, Lima PSS, Barreto A, Quintans-Junior L. Aspectos gerais nas infecções por *Helicobacter pylori*. *Rev Bras Análises Clin*. 2007;39(1):9-13.

Perry S, Sanchez MDLL, Yang S, Haggerty TD, Hurst P, Perez-Perez G, *et al.* Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(11):1701-1708.

Junqueira ACM, Ratan A, Acerbi E, Drautz-Moses DI, Premkrishnan BNV, Costea PI, *et al.* The microbiomes of blowflies and houseflies as bacterial transmission reservoirs. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-15.

Mamishi S, Eshaghi H, Mahmoudi S, Bahador A, Sadeghi RH, Najafi M, *et al.* Intrafamilial transmission of *Helicobacter pylori*: genotyping of faecal samples. *Br J Biomed Sci.* 2016;73(1):38-43.

Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z, Shokri-Shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med.* 2017;8(3):146-152.

Nevoa JC, Rodrigues RL, Menezes GL, Lopes AR, Nascimento HF, Santiago SB *et al.* Molecular technique for detection and identification of *Helicobacter pylori* in clinical specimens: A comparison with the classical diagnostic method. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2017;53(1):13-19.

Adler I, Muiño A, Aguas S, Harada L, Diaz M, Lence A, *et al.* *Helicobacter pylori* and oral pathology: Relationship with the gastric infection. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9922-9935.

Ladeira MSP, Salvadori DMF, Rodrigues MAM. Biopatologia do *Helicobacter pylori* Biopathology of *Helicobacter pylori*. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2003;39(4):335-342.

IDF, Queiroz AL, Silva Júnior MR, Vinagre RMDF, Martins LC. *Helicobacter pylori* infection in patients with different gastrointestinal diseases from northern Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2015; 52:266-271.

Vergueiro CSV, Cordioli R, Martucci D, Peres V, Kiyamu AR, Ribeiro KDCB, *et al.* Seroprevalence and epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection in bone marrow donors in São Paulo. *Rev Bras Epidemiol.* 2008;11(2):196-203.

Rohden G, Chielle EO, Casagrande LC. Prevalência de *Helicobacter pylori* em pacientes dispépticos submetidos à endoscopia digestiva alta por meio do teste de uréase em consultório médico no município de São Miguel do Oeste, SC. *Unoesc Ciência - ACBS.* 2011;2(1):83-90.

Tabile PM, Krumel CF, Bassani DCH, Chaves J, Renner JDP, Corbelini VA. Prevalência de *Helicobacter pylori* salivar e associação com fatores sócio-econômicos. An do II Congr Bras Med Hosp. 2014; 1:66.

Zevit N, Niv Y, Shirin H, Shamir R. Age and gender differences in urea breath test results. Eur J Clin Invest. 2011;41(7):767-772.

Shmuely H, Yahav J, Samra Z, Chodick G, Ofek I. Elevated 13 C Urea breath test values females infected with *Helicobacter pylori*. Dig Dis Sci. 2007;52(2):402-404.

World Health Organization (WHO). Transmission of *Helicobacter pylori*: A role for food?. Bulletin of the World Health Organization. 2001; 79:455-460.

Bastos J, Peleteiro B, Barros R, Alves L, Severo M, de Fátima Pina M, et al. Sociodemographic determinants of prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in portuguese adults. *Helicobacter*. 2013;18(6):413-422.

Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IVTH Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* Infection. Arq Gastroenterol. 2018;55(2):97-121.

Azevedo NF, Huntington J, Goodman KJ. The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter*. 2009; 14:1-7.

Brown LM. *Helicobacter pylori*: epidemiology and routes of transmission. Epidemiol Rev. 2000;22(2):283-297.

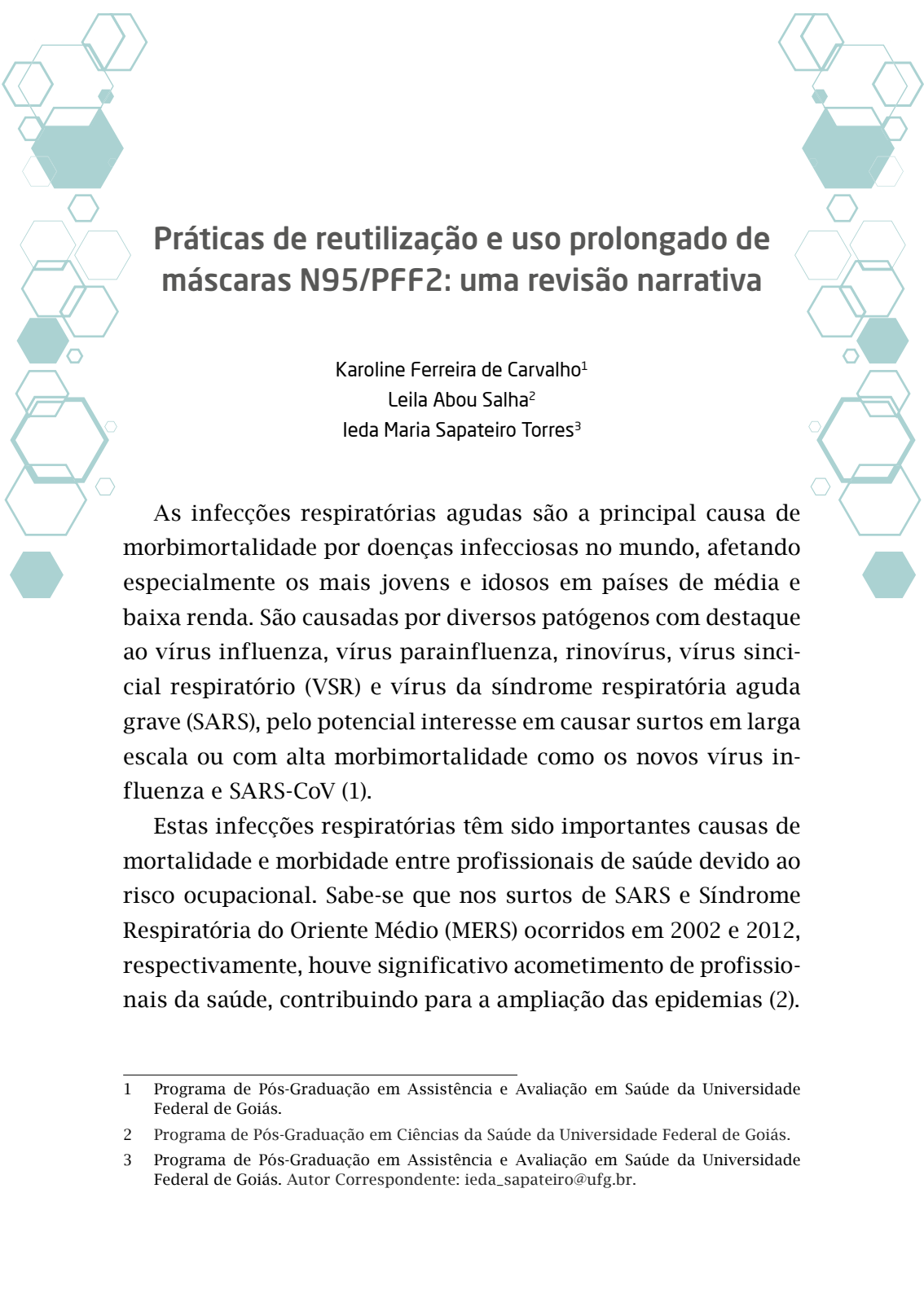
Urita Y, Watanabe T, Kawagoe N, Takemoto I, Tanaka H, Kijima S, et al. Role of infected grandmothers in transmission of *Helicobacter pylori* to children in a Japanese rural town. J Paediatr Child Health. 2013;49(5):394-398.

Eshraghian A. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection among the healthy population in Iran and countries of the Eastern Mediterranean Region: A systematic review of prevalence and risk factors. World J Gastroenterol. 2014;20(46):17618.

Reis Júnior JDD, Fernandes AB, Santos FS, Silva JHG, Loiola RP, Silva JG et al. Soroprevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em uma amostra rural do Estado do Amazonas, Brasil. Rev Pan-Amaz Saude. 2012;(97):33-36.

Mitchell H, Katelaris P. Epidemiology, clinical impacts and current clinical management of *Helicobacter pylori* infection. Med J Aust. 2016 Jun 6;204(10):376-380.

Oliveira AMR de, Rocha GA, Queiroz DM de M, Barbosa MT, Silva SC. Prevalence of *H. pylori* infection in a population from the rural area of Araçuaí, MG, Brazil. Rev Microbiol. 1999;30(1):59-61.



Práticas de reutilização e uso prolongado de máscaras N95/PFF2: uma revisão narrativa

Karoline Ferreira de Carvalho¹

Leila Abou Salha²

Ieda Maria Sapateiro Torres³

As infecções respiratórias agudas são a principal causa de morbimortalidade por doenças infecciosas no mundo, afetando especialmente os mais jovens e idosos em países de média e baixa renda. São causadas por diversos patógenos com destaque ao vírus influenza, vírus parainfluenza, rinovírus, vírus sincicial respiratório (VSR) e vírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS), pelo potencial interesse em causar surtos em larga escala ou com alta morbimortalidade como os novos vírus influenza e SARS-CoV (1).

Estas infecções respiratórias têm sido importantes causas de mortalidade e morbidade entre profissionais de saúde devido ao risco ocupacional. Sabe-se que nos surtos de SARS e Síndrome Respiratória do Oriente Médio (MERS) ocorridos em 2002 e 2012, respectivamente, houve significativo acometimento de profissionais da saúde, contribuindo para a ampliação das epidemias (2).

1 Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás.

2 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás.

3 Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Universidade Federal de Goiás. Autor Correspondente: ieda_sapateiro@ufg.br.

A disseminação dos agentes causadores dessas infecções ocorre por via aérea por meio de gotículas ou aerossóis. As gotículas apresentam tamanho maior que 5 µm e podem atingir a via respiratória alta (mucosa das fossas nasais e mucosa da cavidade bucal). Nos aerossóis, as partículas são menores que 5 µm, quando exaladas permanecem suspensas no ar por longos períodos, podendo penetrar mais profundamente no trato respiratório, e são geradas, principalmente, nos procedimentos como intubação, aspiração traqueal, ventilação mecânica e coleta de amostras nasotraqueais (3).

Dentre as medidas de controle e prevenção das infecções respiratórias a serem utilizadas nos serviços de saúde para assistência dos pacientes estão a adoção de precaução padrão e precauções adicionais. Essas medidas são reconhecidas como de importância central não só para segurança de pacientes, mas também para profissionais de saúde, meio ambiente e para gerenciamento de ameaça de doenças transmissíveis às comunidades local e global (1).

Nas precauções estão envolvidas, como um de seus componentes, a utilização de equipamentos de proteção individual (EPI) que compreende todo dispositivo ou produto de uso individual utilizado pelo trabalhador, destinado à proteção de riscos suscetíveis de ameaçar a segurança e a saúde no trabalho (4). Os equipamentos de proteção respiratória (EPR) são EPIs utilizados por trabalhadores de saúde como uma das medidas de proteção individual para prevenção de disseminação de agentes de transmissão por via respiratória (5).

A máscara N95/PPF2 corresponde a um dos EPR ou respirador do tipo purificador de ar comumente utilizado por profissionais de saúde em procedimentos geradores de aerossóis. A N95/PPF2 refere-se a uma classificação de filtro para aerossóis

adotada nos Estados Unidos da América (EUA) e equivale, no Brasil, à PFF2 ou ao EPR do tipo peça semifacial com filtro P2 (2).

De acordo com documentos elaborados por órgãos internacionais como o *Centers of Disease Control and Prevention* (CDC) e nacionais como a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e ainda segundo os próprios fabricantes das máscaras N95, há afirmativa que este EPI pode ser reutilizado, no entanto, não são claras as recomendações quanto ao limite de tempo de uso bem como não foram quantificados os possíveis danos (5).

O CDC estabeleceu recomendações sobre uso prolongado e reutilização de máscaras N95 pelos profissionais de saúde em razão da emergência da covid-19 e a escassez de EPIs. Define o uso prolongado como utilização do mesmo respirador N95 para encontros repetidos com pacientes contaminados com mesmo patógeno, ou seja, sem a remoção do respirador. Para a reutilização, a remoção do filtro após cada encontro com paciente, e que não ocorra por mais de 5 (cinco) usos quando não houver orientações diversas do fabricante (6). Essas práticas podem ser implementadas em conjunto ou separadamente e o uso prolongado deve estar associado a prática de coorte (7).

Na adoção dessas práticas pelo serviço de saúde deve-se considerar tanto as características dos patógenos envolvidos (vias de transmissão, prevalência, gravidade etc.) como as condições locais (taxa de uso dos respiradores, quantidade disponível, sucesso de estratégias de uso etc.) por meio da consulta a comissões de controle de infecções hospitalares (6).

Diante da ausência de definições objetivas de como essas práticas devem ser instituídas e conduzidas e os fatores que possam influenciar na segurança do profissional de saúde e pacientes/acompanhantes envolvidos, torna-se relevante levantar os dados

disponíveis na literatura que possam embasar as condutas de uso prolongado e reuso adotadas nos serviços de saúde.

Métodos

Foi realizada uma revisão da literatura do tipo narrativa com a busca na bases de dados indexadas na PUBMED, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library (Scielo), em setembro de 2020, em que foram adotadas as seguintes estratégias de busca com a utilização dos descritores: *equipment reuse (MeSH terms) AND respiratory protective devices (MeSH terms)*, *equipment reuse (MeSH terms) AND personal protective equipment (MeSH terms)*, *equipment reuse (MeSH terms) AND health personnel (MeSH terms) AND personal protective equipment (MeSH terms)*; *equipamento de proteção individual (DeCS termo) AND reutilização de equipamento (DeCS termo)*, *máscaras faciais (DeCS termo) AND reutilização de equipamento (DeCS termo)*.

Os critérios de inclusão foram textos completos, gratuitos e disponíveis em formato de artigo científico, publicados nos últimos dez anos e em língua portuguesa ou inglesa. Já os critérios de exclusão foram artigos que não tratavam sobre práticas de reutilização e uso prolongado como, por exemplo, processos de descontaminação, desinfecção, exposições a agentes não biológicos e revisões da literatura.

Após a seleção dos artigos, foi feito o levantamento de fatores que poderiam impactar nas práticas de reutilização e uso prolongado das máscaras N95/PPF2, como: existência de documentos e/ou procedimentos definidos e suas disposições (abrangência, definições), decisão sobre adoção das práticas, aquisição, uso/manuseio, armazenamento, tempo (de uso prolongado ou de troca após reutilização) e descarte desse respirador.

Resultados

Cento e onze artigos foram encontrados e, após aplicação dos critérios de elegibilidade, cinco artigos foram selecionados para a leitura completa, extração dos dados e análise dos resultados (Tabela 1), de acordo com os assuntos abordados em cada um dos artigos.

Tabela 1 - Resumo dos artigos selecionados com descrição de suas características (local de estudo, delineamento e ano de publicação), além dos assuntos abordados relacionados à reutilização e ao uso prolongado de máscaras N95/PFF2

Autor	Local do Estudo	Delineamento do Estudo	Ano de Publicação	Fatores envolvidos no uso prolongado e reutilização de máscara N95/PFF2					
				Decisão sobre adoção das práticas	Aquisição	Uso/ Manuseio	Armazenamento	Tempo	Descarte
Pillai et al. 2015	Vários países	Transversal	2015	-	-	Preferência pelos profissionais do uso estendido, seguido da reutilização em detrimento da máscara cirúrgica e outros tipos de respiradores em situação hipotética de escassez de materiais	-	-	-
Tabah et al. 2020	Vários países	Transversal	2020	-	Associação entre a confiança na proteção e disponibilidade do EPIs	Realização de teste de vedação. Maioria dos profissionais não tem treinamento no uso de EPIs	-	Duração média de uso de 4 horas	-
Ahmed et al. 2020	EUA e Paquistão	Transversal	2020	Reaproveitamento apenas na escassez de recursos	Gestão inadequada gerou indisponibilidade de EPIs	-	-	Médicos do Paquistão reutilizavam por mais de uma semana. Já o dos EUA utilizaram, em média, por dois dias	-

continua →

Autor	Local do Estudo	Delineamento do Estudo	Ano de Publicação	Fatores envolvidos no uso prolongado e reutilização de máscara N95/PFF2					
				Decisão sobre adoção das práticas	Aquisição	Uso/ Manuseio	Armazenamento	Tempo	Descarte
Hockaday et al. 2020	EUA	Relato de caso	2020	-	-	Detalha os procedimentos adotados para colocação e retirada	Sacos de papel rotulados	Reutilização no máximo 5 vezes durante um turno de 12 horas	Recipientes de risco biológico dentro do abrigo e nas estações de troca
Lauer et al. 2020	EUA	Relato de caso	2020	-	Problemas enfrentados com diferentes especificações de registro e certificação das máscaras N95/PFF2 recebidas	Importância do uso de protetores faciais em serviços de obstetrícia devido ao potencial de contaminação por sangue ser maior	Saco de papel e em local seguro e limpo como, por exemplo, armário ou bolso de jaleco.	-	-

Os estudos levantados foram do tipo observacionais descritivos. Desses, 3 (três) com delineamento transversal por meio da aplicação de questionários estruturados e 2 (dois) de relatos de casos de experiências em instituições de saúde. Todos com publicação recente, a maioria publicada em 2020 (8,9,10,11) e apenas um em 2015 (12).

A maioria dos artigos não tinham como objetivo tratar apenas de máscara N95/PFF2, mas sim de EPIs de maneira geral. Com relação ao patógeno envolvido, apenas um artigo tratou sobre vírus da influenza (12), sendo os demais sobre o SARS-CoV-2 (8,9,10,11).

As características descritas nos artigos demonstram, primeiramente, o impacto da pandemia da covid-19 no mundo, a qual parece ter intensificado as práticas de reutilização e uso prolongado das máscaras N95/PFF2 pela escassez de recurso, resul-

tado de uma possível incapacidade de produção para atender a demanda ou mesmo uma incapacidade financeira de aquisição do EPI por parte dos demandantes (8,9,10,11,12).

O estudo de Ahmed *et al.* (2020) investigou a disponibilidade de EPI entre médicos nos Estados Unidos (EUA) e Paquistão por meio da aplicação de um questionário estruturado. As questões versaram, dentre outros pontos, além da disponibilidade dos EPIs, sobre o período de reutilização e possíveis causas da sua falta (9).

Ao examinar o tempo de uso entre esses profissionais, foi constatada a diferença: 35% dos médicos paquistaneses reutilizavam um EPI por mais de uma semana, enquanto a maioria dos médicos norte-americanos relataram usar por dois dias. Com relação a indisponibilidade, os motivos mais comuns relatados foram a gestão inadequada na distribuição e escassez na oferta (9).

Esses autores colocam que o reaproveitamento e a descontaminação de máscaras devem ser realizados apenas em casos de escassez de recursos. Além disso, discutem sobre a disponibilidade de EPIs em todos os serviços de saúde, principalmente em países mais pobres, incorrer na adoção das práticas de reuso (9).

O estudo de Hockaday *et al.* (2020) traz o relato de experiência sobre adaptação de um espaço (centro de convenções) em uma estação de atendimento médico para pacientes com covid-19. Dentre outros pontos, foi descrito sobre a escassez de EPIs e sua reutilização frente a esta realidade (10).

Sobre as máscaras N95, esses autores constataram que eram reutilizadas no máximo 5 vezes durante um turno de 12 horas e descrevem sobre o armazenamento na reutilização, que era feito em sacos de papel rotulados. Ainda, tratou do descarte desse respirador em recipientes de risco biológico dentro do abrigo e nas

estações de troca. Ademais, detalhou os procedimentos adotados para colocação e retirada desse EPI pela equipe médica (10).

No estudo de Tabah *et al.* (2020), foi aplicado um questionário para levantar informações sobre a disponibilidade e uso de EPI pelos profissionais de saúde que cuidavam de pacientes com covid-19 em unidade de terapia intensiva (UTI) de diversos países no mundo, e a maioria dos entrevistados relatou o uso das máscaras N95 (58% deles). Os autores constataram que houve uma forte associação entre a confiança na proteção e a disponibilidade do EPI. Além disso, a maioria dos profissionais de saúde não são treinados sobre o seu uso e menos da metade destes relataram ter formalizado o teste de vedação da máscara N95 a qualquer momento (8).

Pillai *et al.* (2015) consultaram médicos participantes da Rede de Infecções Emergentes da Sociedade de Doenças Infecciosas da América por meio de questionário sobre crenças e atitudes sobre a transmissão da influenza, e uma das questões envolvidas tratava de um cenário hipotético de recomendação de proteção de máscaras N95 e de sua escassez. Os profissionais, diante dessa situação, responderam preferir o uso estendido de N95, seguido da reutilização em detrimento a máscara cirúrgica e outros tipos de respiradores (12).

O trabalho de Lauer *et al.* (2020) trouxe o relato da experiência do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Universidade de Columbia, na cidade de Nova York, no gerenciamento do fornecimento de EPI para provedores e funcionários durante o surto de covid-19 e também a descrição de práticas de uso estendido e reutilização de EPI. Neste serviço, os funcionários foram orientados a usar máscara N95 ao entrar nos quartos de pacientes com covid-19, suspeitos ou confirmados. Relataram

sobre a diversidade desses respiradores recebidos pela instituição, sendo que alguns atendiam os padrões do National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), mas não eram aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), outros tinham certificação KN95, fabricados na China e com certificação de acordo com padrões deste país (11).

O trabalho trouxe ainda definições sobre uso estendido e reutilização. Com relação ao uso estendido, foi relatado que as máscaras N95 poderiam ser usadas continuamente durante o atendimento com vários pacientes com covid-19 na mesma sala. Já com relação a reutilização, descreveram que o respirador deveria estar limpo e intacto, protegido por máscara cirúrgica ou protetor facial, além da verificação bem sucedida do ajuste ao voltar a vesti-la. Relataram ainda que no armazenamento entre esses usos deveriam evitar danos e dobras, colocando-as em um saco de papel e em local seguro e limpo como, por exemplo, armário ou bolso de jaleco (11).

Outra questão relevante abordada foi o fato de que os procedimentos de obstetrícia e ginecologia possuem um potencial maior de contaminação das máscaras por respingos de sangue ou fluidos, o que significa uma capacidade de reutilizar o EPI mais limitada. Diante desse fato, respiradores N95 foram cobertos por uma proteção facial ou por uma máscara cirúrgica para mantê-los limpos (11).

Relatou-se ainda que havia recomendação da troca do EPI se ele ficasse visivelmente sujo, ou rasgado, ou se o respirador N95 falhasse em verificação de ajuste, descrevendo etapas como inspeção sobre danos e rasgos, alças atrás da cabeça, teste de pressão positiva e negativa e a troca em caso de falhas nessas verificações ou se respirador estivesse visivelmente danificado (11).

Discussão

Vários fatores estão associados às práticas de uso prolongado e reutilização de máscaras N95/PFF2, que podem trazer risco à saúde ocupacional do seu usuário. Considerando ainda infecções respiratórias agudas, de alta potencialidade de transmissão emergentes e uma possível escassez de recursos, surge a reflexão permanente sobre a gestão envolvida com respiradores.

O CDC descreve que é necessário que as instituições tenham um programa abrangente de proteção respiratória por escrito (13). Este tema, no entanto, não foi encontrado em nenhum dos artigos analisados. É importante que se mantenham procedimentos e registros escritos relacionados a este programa e documentados para que se permita uma avaliação da sua eficácia (14).

Além disso, a existência de documentos é fator imprescindível para realização de treinamento e educação continuada dos profissionais e conseqüente sucesso dessas práticas. O CDC corrobora com esses aspectos quando afirma que os serviços de saúde devem desenvolver procedimentos claramente escritos, para aconselhar a equipe a seguir as etapas descritas, reduzindo a transmissão do contato após a colocação das máscaras (6).

A decisão sobre implementação de uso prolongado e estendido, de acordo com CDC, deve ser feita caso a caso pelos gestores do programa de proteção respiratória, vinculados ao controle de infecção e baseadas em características do patógeno respiratório (por exemplo, rotas de transmissão, prevalência da doença na região, taxa de ataque de infecção e gravidade da doença) e as condições locais (por exemplo, número de respiradores N95 descartáveis disponíveis, taxa atual de uso do respirador e sucesso de outras estratégias de conservação do respirador) (6). Os autores

Fisher e Shaffer (2014) acrescentam a possibilidade de transmissão de contato, quando o respirador atua como fômite (7).

Cabe colocar, ainda, que o uso prolongado é preferível à reutilização pelo primeiro envolver menos toque no respirador e, portanto, menor risco de transmissão de contato, considerando que a autoinoculação é uma das formas de transmissão de infecções respiratórias que se dá através das gotículas (1).

Ademais, as condições citadas também influenciam diretamente na aquisição deste EPI. Uma gestão inadequada pode gerar sua indisponibilidade que, conforme disposto no trabalho de Tabah *et al.* (2020), pode influenciar na adesão ao uso pela correlação entre esses dois aspectos (8).

Igualmente, uma gestão adequada na aquisição permite uma clareza maior nas especificações do respirador adquirido. Sabe-se que as máscaras N95/PFF2 no Brasil são consideradas um EPI e para ser comercializadas ou utilizadas devem possuir registro na ANVISA e Certificado de Aprovação (CA) (15).

O trabalho de Lauer *et al.* (2020) evidencia problemas nesse sentido. Situação também apontada por outros autores como Udwardia e Raju (2020) que expuseram no seu trabalho que foram identificadas no mercado máscaras N95/PFF2 que estavam abaixo do padrão e às vezes falsificadas, com filtração ineficiente e a forma de ajuste em tiras/bandanas inadequadas, situações que não se garante a proteção do usuário (16).

Quanto ao uso das máscaras N95/PFF2, apesar da ausência de estudos robustos que avaliem a eficácia de intervenções comportamentais para promover o uso de EPR (17), há necessidade de implementá-las em níveis organizacionais e individuais para melhorar o uso do respirador. O CDC relata que a higienização das mãos, paramentação e desparamentação são reconhecidamente importantes na contaminação dos profissionais

e influenciam na vida útil do respirador, recomendando que os serviços de saúde façam treinamento adicional e lembretes (por exemplo, pôsteres) para que a equipe reforce a necessidade de minimizar o contato desnecessário com a superfície do respirador, a adesão estrita às práticas de higiene das mãos e a técnica adequada de colocação e retirada de EPI, tanto no uso prolongado como na reutilização (6).

O ajuste e vedação é um ponto sensível do uso do respirador. A ANVISA relata a necessidade de que o EPR esteja bem ajustado ao rosto, o que deve ser confirmado pela verificação de vedação, sendo um teste rápido realizado pelo próprio usuário que tem o objetivo de verificar se o EPR foi colocado corretamente no rosto (3). Apenas o estudo de Lauer *et al.* (2020) abordou sobre a verificação da vedação pelo teste da pressão (11).

É importante salientar que apesar de não citado em nenhum dos estudos verificados, a presença de pelos faciais atrapalham a selagem da máscara N95 ao rosto, o que pode permitir a entrada de patógenos. Ademais, diferentemente do teste de vedação, existe o ensaio de vedação que é do tipo qualitativo e/ou quantitativo, utilizado para seleção do EPR de acordo com programa de proteção respiratória adotada pela instituição (3).

A utilização de protetor facial juntamente com a máscara N95/PFF2 trazido pelo trabalho de Lauer *et al.* (2020), é ratificada pela ANVISA que aborda a utilização deste tipo de anteparo com respirador, quando existe a necessidade de proteção de agentes transmitidos por aerossóis e projeção de sangue e fluidos (3).

No entanto, o uso concomitante de máscara cirúrgica com máscara N95/PFF2 deve ser analisado, uma vez que esta situação pode ser requerida quando se deseja prolongar a vida útil da N95/PFF2, reduzir a sujidade da mesma ou evitar a eliminação

de gotículas pela válvula de exalação, quando aplicável, durante seu uso em um campo estéril. A máscara cirúrgica nestas situações deve ser sobreposta à PFF2 e não deve comprimi-la para não prejudicar a sua selagem no rosto do profissional. Além disso, nunca deve ser usada embaixo do respirador, por atrapalhar a vedação no rosto do usuário (3).

A conduta de armazenamento trazida no trabalho de Hockaday *et al.* (2020) quando descreve a utilização do saco de papel rotulado, possui respaldo das recomendações do CDC (6). Esta instituição coloca ainda a importância na guarda, para que as máscaras N95 não toquem umas às outras para evitar contaminação cruzada potencial e que os recipientes sejam descartados ou regularmente limpos (6). Isso posto, o armazenamento em bolso do jaleco citado no trabalho de Pillai *et al.* (2020) deve ser visto com ressalvas e não parece ser adequado (12).

O tempo e o número de usos da máscara N95/PFF2, este último no caso da reutilização, são aspectos importantes e, provavelmente, os mais evidenciados quando se fala sobre este tema. Quanto à reutilização, o CDC diz não ser possível determinar o número máximo de reutilizações seguras para um respirador N95, uma vez que é condicionada por uma série de variáveis que afetam a função do respirador e a contaminação ao longo do tempo (6).

Diante isto, há de se reforçar com os serviços de saúde que as equipes de controle de infecção hospitalar devem basear as condutas em suas realidades. No Brasil, sabemos que há jornadas de profissionais de saúde de 12, 15 ou até 18 horas seguidas. Até quanto o uso por horas seguidas e a posterior reutilização é segura ao usuário? Esses aspectos devem ser levados em consideração pelas instituições. É importante ter em mente que essa

definição deve ser baseada na manutenção do ajuste e função da máscara N95/PPF2 (13).

O estudo de Tirupathi *et al.* (2020) traz uma interessante experiência de reutilização baseada na recomendação da Escola de Medicina Feinberg da Northeastern University, em que se utilizaram quatro máscaras em série, usando-se uma por dia e mantendo a máscara em um ambiente limpo e seco e repetindo a primeira máscara no 5º dia, a segunda no 6º dia e assim por diante. Segundo a instituição, este procedimento garante a eliminação das partículas de vírus na próxima utilização (18).

Sobre o descarte, cabe colocar que conforme descrito pela CDC, deve ser imediato e sempre que respirador estiver contaminado com sangue, secreções respiratórias ou nasais ou outros fluidos corporais dos pacientes, após o uso durante procedimentos de geração de aerossol, após contato próximo com qualquer paciente coinfestado com uma doença infecciosa que requeira precauções de contato ou ainda quando danificado ou quando o usuário tenha dificuldade para respirar (6).

Ainda, no descarte, deve ser observado o manejo desses resíduos nos serviços de saúde, considerando, também, a classificação dos patógenos envolvidos para adequado destino destes resíduos, que deve estar em conformidade como previsto no Plano de Gerenciamento de Resíduos de Serviço de Saúde (PGRSS) conforme a Resolução - RDC nº 222/2018 que trata sobre esse tema (19), sendo que este assunto foi abordado apenas no trabalho de Hockaday *et al.* (2020) (10).

Conclusão

A saúde ocupacional dos profissionais em serviços de saúde é uma situação urgente diante da emergência de infecções respiratórias causadas por patógenos conhecidos ou aquelas que

ainda possam ocorrer. As medidas de controle a infecções dentro desses locais estão atreladas a utilização de proteção respiratória, especialmente máscaras N95 que fornecem proteção superior pela capacidade de filtração de gotículas e aerossóis, veículo de disseminação de patógenos respiratórios.

De maneira geral, percebe-se neste estudo que os artigos não trouxeram detalhamentos importantes nas práticas de reutilização e uso prolongado. Questões como identificação clara do usuário, local de guarda e segurança para não haver trocas do respirador, estimativa de aquisição para minimizar faltas, definições claras para correta definição no tempo, no caso de uso prolongado e número de vezes máximo na reutilização ainda permanecem sem um esclarecimento maior.

Referências

World Health Organization - WHO. Infection prevention and control of epidemic and pandemic-prone acute respiratory infections in health care, 2014.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico - COE COVID-19 (publicação online); 2020 (acesso em 12/09/2020). Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2020/fevereiro/21/2020-02-21-Boletim-Epidemiologico03.pdf>.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Cartilha de Proteção Respiratória contra Agentes Biológicos para Trabalhadores de Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 1ª ed. Brasília: Anvisa, 2009.

Ministério do Trabalho. Norma Regulamentadora n° 6 (NR 6-Equipamentos de Proteção Individual. 1978 (acesso em 12/09/2020). Disponível em: https://enit.trabalho.gov.br/portal/images/Arquivos_SST/SST_NR/NR-06.pdf.

Duarte LRP, Miola CE, Cavalcante NJF, Bammann RH. Estado de conservação de respiradores PFF-2 após uso na rotina hospitalar. Rev Esc Enferm USP.2010 44(4):1011-6.

Centers Disease Control and Prevention - CDC. Recommended Guidance for Extended Use and Limited Reuse of N95 Filtering Facepiece Respirators in Healthcare Settings, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hcwcontrols/recommendedguidanceextuse.html#note2>.

Fisher EM, Shaffer RE. Considerations for recommending extended use and limited reuse of filtering facepiece respirators in health care settings. *J Occup Environ Hyg.* 2014 11(8):D115-28.

Tabah A, Ramanan M, Laupland KB, Buetti N, Cortegiani A, Mellinghoff J, Conway Morris A, Camporota L, Zappella N, Elhadi M, Pova P, Amrein K, Vidal G, Derde L, Bassetti M, Francois G, Ssi Yan Kai N, De Waele JJ; PPE-SAFE contributors. Personal protective equipment and intensive care unit healthcare worker safety in the COVID-19 era (PPE-SAFE): An international survey. *J Crit Care.* 2020 Jun. 13;59:70-75.

Ahmed J, Malik F, Bin Arif T, Majid Z, Chaudhary MA, Ahmad J, Malik M, Khan TM, Khalid M. Disponibilidade de equipamento de proteção individual (PPE) entre médicos dos EUA e do Paquistão na pandemia de COVID-19. *Cureus.* 2020 12 (6):e8550.

Hockaday S, Krause K, Sobieski C, Li JN, Hurst R, Ryan B, Leader M, Smith D, Fowler R, Tran A, McMullan S, Hogan A, Volk P, Miller R, Ward B, Flax L, Swienton R. Protocols for Personal Protective Equipment in a COVID-19 Medical Shelter. *Disaster Med Public Health Prep.* 2020 Jul. 14:1-7.

Lauer JK, Acker KP, Saiman L, Advincula AA, Berkowitz RL. PPE during a pandemic: The experience of obtaining PPE and lessons learned from a department of obstetrics and gynecology in New York City. *Semin Perinatol.* 2020 Jul 23:151293.

Pillai SK, Beekmann SE, Babcock HM, Pavia AT, Koonin LM, Polgreen PM. Clinician Beliefs and Attitudes Regarding Use of Respiratory Protective Devices and Surgical Masks for Influenza. *Health Secur.* 2015 Jul-Aug;13(4):274-80.

Centers Disease Control and Prevention - CDC. Questions and Answers Regarding Respiratory Protection for Preventing 2009 H1N1 Influenza

Among Healthcare Personnel, 2010. Disponível em: https://www.cdc.gov/h1n1flu/guidelines_infection_control_qa.htm.

Torloni, M. Programa de Proteção Respiratória, seleção, uso de respiradores; São Paulo: Fundacentro, 2002.

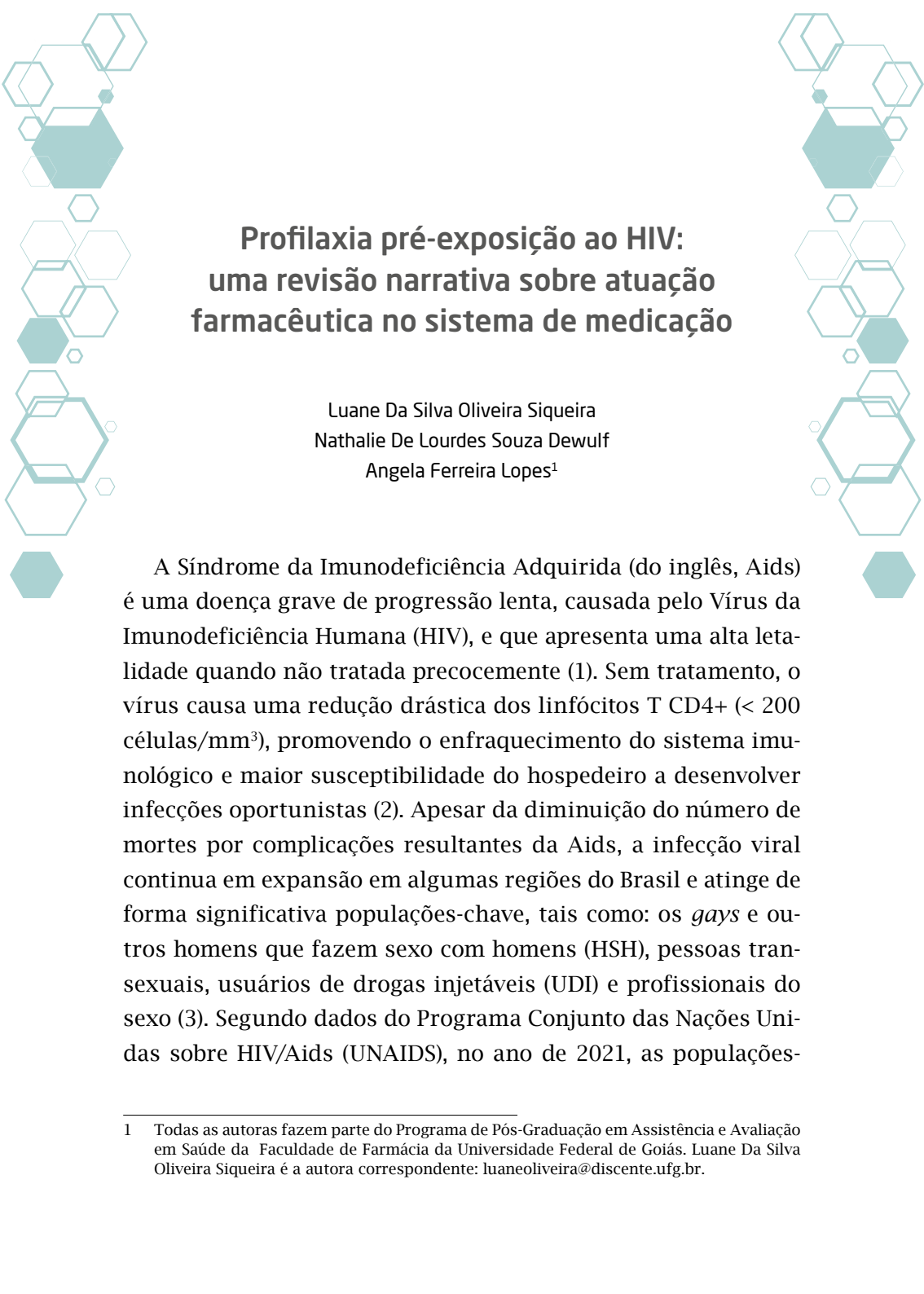
Prevenção à Covid -19: proteção respiratória: orientações de uso frente à Covid-19 [texto] / Silvia Helena de Araújo Nicolai, José Damásio de Aquino, Fernanda de Freitas Ventura; Organização e Produção, Erika Alvim de Sá Benevides. - São Paulo: Fundacentro, 2020. 22 p.

Udwadia ZF, Raju RS. The N-95 mask: invaluable ally in the battle against the COVID-19 pandemic. *Lung India*. 2020 Jul-Aug;37(4):323-328.

Luong Thanh_BY, Laopaiboon_M, Koh_D, Sakunkoo_P, Moe_H. Behavioural interventions to promote workers' use of respiratory protective equipment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec;(12): CD010157.

Tirupathi R, Bharathidasan K, Palabindala V, Salim SA, Al-Tawfiq JA. Comprehensive review of mask utility and challenges during the COVID-19 pandemic. *Infez Med*. 2020 Jun 1;28(suppl 1):57-63.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 222, de 28 DE MARÇO DE 2018. Regulamenta as Boas Práticas de Gerenciamento dos Resíduos de Serviços de Saúde e dá outras providências. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3427425/%282%29RDC_222_2018_.pdf/679fc9a2-21ca-450f-a6cd-6a6c1cb7bd0b. Acesso em: 01/02/2020.



Profilaxia pré-exposição ao HIV: uma revisão narrativa sobre atuação farmacêutica no sistema de medicação

Luane Da Silva Oliveira Siqueira
Nathalie De Lourdes Souza Dewulf
Angela Ferreira Lopes¹

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (do inglês, Aids) é uma doença grave de progressão lenta, causada pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), e que apresenta uma alta letalidade quando não tratada precocemente (1). Sem tratamento, o vírus causa uma redução drástica dos linfócitos T CD4+ (< 200 células/mm³), promovendo o enfraquecimento do sistema imunológico e maior susceptibilidade do hospedeiro a desenvolver infecções oportunistas (2). Apesar da diminuição do número de mortes por complicações resultantes da Aids, a infecção viral continua em expansão em algumas regiões do Brasil e atinge de forma significativa populações-chave, tais como: os *gays* e outros homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, usuários de drogas injetáveis (UDI) e profissionais do sexo (3). Segundo dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (UNAIDS), no ano de 2021, as populações-

1 Todas as autoras fazem parte do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás. Luane Da Silva Oliveira Siqueira é a autora correspondente: luaneoliveira@discente.ufg.br.

-chave e seus parceiros sexuais foram responsáveis por 65% das infecções pelo HIV em todo o mundo (4).

Dentre as estratégias introduzidas globalmente para reduzir as taxas de novas infecções por HIV, destaca-se a Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) que consiste no uso regular de antirretrovirais (ARV) para prevenir a infecção viral (5). O único medicamento aprovado para este fim é o Truvada®, que consiste em um comprimido de dose única diária, que contém em sua composição 300 mg de fumarato de tenofovir (TDF) e 200 mg de entricitabina (FTC) (TDC/FTC) (6).

Na literatura, estudos de intervenção assim como estudos observacionais realizados globalmente contribuíram para gerar consenso sobre os benefícios individuais e populacionais da PrEP, assim como para estabelecer parâmetros clínicos de uso seguro (7-9). Nesse contexto, foi desenvolvido, em 2013, o PrEP Brasil, estudo conduzido em três centros de prevenção e tratamento ao HIV/Aids, que avaliou a decisão de uso, a adesão, a segurança e a viabilidade de oferecer PrEP para HSH e para mulheres transexuais, atendidos no Sistema Único de Saúde (SUS). Foram encontradas altas taxas de adesão, apontando para uma alta efetividade da PrEP se direcionada para populações sob maior risco de infecção e, conseqüentemente, para uma relação custo-benefício favorável à sua incorporação ao SUS (10, 11), no contexto da chamada “prevenção combinada”. Trata-se de uma estratégia que propõe a oferta de novos métodos preventivos como a PrEP em associação aos métodos clássicos como o uso de preservativos masculino ou feminino, a promoção de práticas não penetrativas e a testagem anti-HIV para diagnóstico precoce da infecção, assim como estratégias relacionadas a intervenções comportamentais para o enfrentamento da epidemia (12).

O atual desafio é transpor o conhecimento adquirido em estudos de eficácia e aplicar os conhecimentos em estudo de vida real, demonstrativos à realidade dos serviços e das populações mais vulneráveis à infecção, de forma a alcançar uma ampla cobertura e adesão à PrEP (10). A disponibilidade do medicamento nos serviços de saúde, por si só, não garante a plena efetivação da estratégia, uma vez que o uso adequado do medicamento por parte do indivíduo é primordial para que se alcance o sucesso terapêutico (13, 14). Neste sentido, do ponto de vista da saúde pública, a assistência farmacêutica aos usuários de PrEP aumenta o otimismo acerca do controle da epidemia de HIV (15, 16).

Os farmacêuticos estão bem posicionados nos serviços de saúde e desenvolvem ações para promover o conhecimento do paciente sobre a PrEP, propiciar a adesão ao tratamento e fornecer serviços de aconselhamento para o gerenciamento de riscos, a redução de danos e o aumento da efetividade das estratégias preventivas (17). Visto a importância do profissional farmacêutico junto aos usuários da PrEP, por meio de uma autorização concedida pela Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde (MS) no Brasil, os farmacêuticos estão sendo capacitados a prescrever a PrEP, além de também possuir autonomia para solicitar exames necessários, tal feito foi publicado no dia 18/03/2022 por meio da Resolução nº 713 de 25 de novembro de 2021. Acredita-se que o amparo legal disponível, somado a tais evidências e iniciativas nacionais, traça um cenário favorável ao desempenho das atividades farmacêuticas voltadas à prescrição de PrEP no Brasil. Tendo em vista o exposto, no presente estudo buscou-se analisar a produção científica sobre a atuação do farmacêutico no manejo clínico de usuários de PrEP em serviços de saúde.

Métodos

Esta revisão narrativa da literatura, tem caráter descritivo e foi realizada a partir de pesquisas nos bancos de dados da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), e pelo acesso à base de dados do Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica (MEDLINE), oferecido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos (PUBMED). Para o alcance do objetivo do presente estudo, partiu-se da pergunta norteadora: qual a produção científica internacional sobre a atuação farmacêutica em serviços de PrEP HIV? O início e a continuação da PrEP podem ser oferecidos pelo profissional farmacêutico?

Procedeu-se a busca utilizando-se os termos na língua inglesa “*Pre-Exposure Prophylaxis*”, “*Pharmaceutical Services*” e “*Public Health*”. Os critérios adotados para a seleção da amostra foram: artigos publicados em periódicos internacionais completos e artigos que abordassem a temática dos farmacêuticos que atuam em todo sistema de medicação de PrEP. A delimitação temporal do estudo foi o período de 2010 a 2022. Artigos que não estivessem disponíveis na íntegra foram excluídos deste estudo. A etapa de exploração do material foi desenvolvida pela farmacêutica pesquisadora especialista em infectologia. Foram selecionados trabalhos que descreviam os serviços farmacêuticos de PrEP, desde a captação dos usuários elegíveis, prescrição e seguimento dos indivíduos, com a transcrição dos resultados e de trechos significativos.

Resultados

Nossa estratégia de busca encontrou 253 publicações sobre o tema, das quais, após leitura dos resumos, apenas seis foram in-

cluídas na revisão. As informações mais relevantes dos artigos selecionados estão apresentadas no Quadro 1.

Todos os seis estudos selecionados foram conduzidos em áreas urbanas nos Estados Unidos da América (EUA), a maioria das publicações descreviam os serviços farmacêuticos ofertados aos usuários da PrEP em clínicas médicas ou farmácias comunitárias por meio de um acordo de prática colaborativa (APC), onde os farmacêuticos operavam sob supervisão de médicos. Essa é uma prática desenvolvida nesse país desde 2012, porém apenas em 2017 a distribuição do medicamento tornou-se gratuita. No entanto, os gastos com os exames realizados no seguimento e com profissionais da saúde ainda precisam ser custeados pelo usuário. Os estudos relataram que os programas de PrEP gerenciados por farmacêuticos ofertavam aconselhamento e avaliação de risco, monitoramento laboratorial de marcadores renais e hepáticos após início do uso de PrEP e sua dispensação.

Os resultados dos estudos demonstraram que a maioria dos usuários de PrEP eram pessoas de sexo masculino, em sua maioria HSH. Quanto à variável raça/cor, tivemos grande variabilidade dos resultados encontrados nos diferentes estudos: em um estudo, 83,3% eram brancos (18); no outro, 77%, negros (19) e, por último, 47% eram latinos (20), demonstrando que houve grande variabilidade de características fenotípicas de cor de usuários de PrEP.

O número de usuários em acompanhamento nas clínicas e/ou farmácias comunitárias que ofereceram serviços de PrEP gerenciados por farmacêuticos teve grande variabilidade entre os estudos: o estudo com maior número de participantes foi conduzido na cidade de Seattle (EUA), que registrou 695 usuários na PrEP, com uma taxa de desistência de apenas 25% e uma duração mé-

dia de uso da PrEP de 302 dias (21); os demais estudos relataram número de usuários menor, que variou entre 50 e 200 usuários.

Um estudo com usuários de PrEP atendidos em farmácias relatou que todos “definitivamente recomendariam” o programa (18). Além da experiência em conhecimento e aconselhamento sobre medicamentos, os farmacêuticos comunitários estão entre os profissionais de saúde mais facilmente acessíveis. Eles estão, portanto, estrategicamente posicionados para envolver efetivamente as populações-chave para o uso da PrEP e, assim, contribuir significativamente para a prevenção da infecção por HIV (22).

Discussão

A base de evidências identificada em nossa revisão foi amplamente focada nos EUA, isso representa uma lacuna crítica na literatura, dadas as diferenças globais na regulação e capacidade das farmácias, particularmente em muitos ambientes com alta prevalência de HIV. Os farmacêuticos nos EUA geralmente recebem altos níveis de treinamento e supervisão, o que pode permitir a prestação de serviços de alta qualidade para PrEP por meio de farmácias.

A maioria das farmácias do estudo tinha capacidade laboratorial ou estava bem conectada com os laboratórios, fornecendo um caminho para testes de linha de base e monitoramento contínuo necessário para o uso seguro da PrEP. Onde não existem vínculos com laboratórios, seria importante considerar como eles podem ser criados para garantir o suporte adequado para o início e a continuação da PrEP.

Em particular, descobrimos que os serviços farmacêuticos de PrEP em farmácias foram altamente aceitos entre grupos marginalizados, como HSH negros no sul dos EUA (23). Como esses grupos enfrentam barreiras críticas para acessar a PrEP

por meio de modalidades mais tradicionais, a PrEP de farmácia pode ser uma opção adicional importante para eles (24). Compreender as perspectivas de outros grupos frequentemente excluídos da pesquisa sobre os valores e preferências dos usuários de PrEP, como pessoas trans, profissionais do sexo ou pessoas que usam drogas, também é fundamental (25).

Juntamente com treinamento e supervisão, estratégias para apoiar o acesso ao laboratório – seja no local ou em outro lugar – serão essenciais para oferecer a PrEP nas farmácias. Isso pode exigir mudanças nos sistemas da cadeia de suprimentos para garantir o fornecimento ininterrupto de medicamentos PrEP para farmácias, bem como mudanças nos sistemas de informação de gestão de saúde para garantir que as atividades no nível da farmácia possam ser capturadas. Privacidade, confidencialidade e qualidade dos serviços serão importantes para garantir a todos os clientes. No geral, o acesso às farmácias pode ser uma estratégia promissora para expandir o acesso à PrEP, melhorar a equidade e ajudar a respeitar, proteger e cumprir o direito à saúde.

Conclusão

Os resultados dessa revisão demonstram que à medida que os serviços de PrEP continuam a se expandir em todo o mundo, iniciativas internacionais demonstram a crescente atuação do farmacêutico no uso de PrEP. Conforme dados da literatura, iniciativas de prescrição farmacêutica de PrEP, além de serem bem recebidas pelos pacientes, demonstram que a presença de farmacêuticos na equipe de saúde facilita o acesso às profilaxias pelas pessoas vulneráveis à infecção pelo HIV. Os serviços, pessoal, infraestrutura e regulamentação das farmácias variam consideravelmente entre e dentro dos países. Acredita-se, por-

tanto, que o amparo legal disponível, somado a tais evidências e iniciativas internacionais, traça um cenário favorável ao desempenho das atividades farmacêuticas voltadas à prescrição de PrEP no Brasil.

Quadro 1 - Informações mais relevantes dos artigos selecionados

ARTIGOS			
Autoria/ ano	Local do estudo- nº de participantes	Descrição - metodologia	Resultados
Sawkin and Shah, 2016 (26)	EUA: Kansas City, Missouri n= 50	Os farmacêuticos avaliaram a elegibilidade do indivíduo para uso de PrEP, prescreveram TDF/FDC e educaram os usuários para garantir a segurança e eficácia da estratégia.	No primeiro ano, a clínica de PrEP teve mais de cinquenta pacientes ativos cadastrados e monitorados pelos farmacêuticos, os quais não tiveram casos de soroconversão.
Tung et al., 2018 (21)	EUA: Seattle, WA n= 695	A clínica de PrEP One-Step®, em uma farmácia particular e sob a supervisão de um médico. Farmacêuticos se reúnem com pacientes individualmente, realizam avaliação de riscos, realizam testes laboratoriais e fornecem educação ao paciente, prescrevem e dispensam a PrEP.	Dos 714 pacientes avaliados como potenciais usuários de PrEP, 695 (97,3%) iniciaram o uso de PrEP sob supervisão de um farmacêutico. Durante o acompanhamento foi realizado diagnóstico laboratorial de IST em 135 pacientes. Quanto ao diagnóstico de HIV dois pacientes tiveram sorologia positiva na avaliação inicial, impedindo o início de PrEP, nenhum paciente soroconverteu durante o acompanhamento ativo e 1 paciente testou positivo após perda do acompanhamento.
Ryan et al., 2018 (27)	EUA: Albuquerque, Novo México n= 127	Uma das primeiras clínicas de PrEP ao HIV administradas por farmacêuticos nos EUA foi estabelecida em julho de 2015. A clínica tem atendimento de 10 a 14 pacientes por semana.	Dos primeiros 136 pacientes avaliados, 127 iniciaram uso de PrEP acompanhado por farmacêutico. Não houve soroconversão para HIV entre aqueles que iniciaram a PrEP. Não foram verificadas alterações significativas nos marcadores renais durante o acompanhamento. Quanto às reações adversas a maioria relatou sintomas leves, apenas um usuário descontinuou o uso da PrEP por efeitos colaterais mais intensos.

continua →

ARTIGOS			
Autoria/ ano	Local do estudo- n° de participantes	Descrição - metodologia	Resultados
Havens et al., 2019 (18)	EUA, Omaha, Nebraska n= 60	Os usuários elegíveis receberam uma prescrição farmacêutica de PrEP de 90 dias e tiveram a opção de continuar a PrEP cuidados na clínica de HIV da universidade ou em um dos três locais participantes (farmácia comunitária, clínica de cuidados primários da universidade ou comunidade clínica de atenção primária).	60 participantes inscritos no programa P-PrEP e iniciaram uso de PrEP prescrito por farmacêuticos. A maioria, 91,7%, eram homens, 83,3% eram brancos e 89,8% tinham ensino superior completo. A idade média dos participantes foi de 34 anos (variação de 20 a 61 anos) e 88,3% identificados como HSH. Não houve relatos de soroconversão e foi verificado uma alta taxa de adesão aos serviços ofertados pela farmácia comunitária.
Khosropour et al., 2020 (19)	EUA, Jackson, Mississippi n= 69	O farmacêutico forneceu prescrição de PrEP e agendou uma consulta clínica para os pacientes dentro de 6 semanas, momento em que foram reavaliados pelo farmacêutico e preenchidos resultados de exames laboratoriais básicos.	O farmacêutico avaliou 69 pacientes elegíveis ao uso PrEP; 57% eram HSH e 77% eram negros. Todos os pacientes receberam prescrição farmacêutica de PrEP, não houve relatos de soroconversão.
Lopez et al., 2020 (20)	EUA, São Francisco, Califórnia n= 63	Farmacêuticos foram treinados para iniciar a PrEP por membros da equipe de especialistas. O médico revisou os prontuários dos pacientes regularmente e se comunicou com os farmacêuticos de PrEP conforme necessário.	No primeiro ano, 53 pacientes tiveram prescrição de PrEP por farmacêutico. Quarenta e sete por cento dos clientes que iniciaram a PrEP se identificaram como hispânicos ou latinos, 10% eram negros ou afro-americanos e 82% identificados como HSH. Não houve relatos de soroconversão.

Referências

- Barré-Sinoussi F. HIV as the cause of AIDS. *Lancet*. 1996 Jul 6;348(9019):31-5.
- Turner BG, Summers MF. Structural biology of HIV. *J Mol Biol*. 1999 Jan 8; 285(1):1-32.
- Bastos FIPM, Nunn A, Hacker MA, Malta M, Szwarcwald CL (2008) AIDS in Brazil: the challenge and the response. In: *Public Heal. Asp. HIV/AIDS low middle income Ctries*. Springer. 2008; 629-654.

UNAIDS (2021) Global HIV & AIDS statistics — 2021.

Fonner VA, Dalglish SL, Kennedy CE, Baggaley R, O'Reilly KR, Koechlin FM, Rodolph M, Hodges-Mameletzis I, Grant RM. Effectiveness and safety of oral HIV preexposure prophylaxis for all populations. *AIDS*. 2016 Jul 31;30(12):1973-83.

Silapaswan A, Krakower D, Mayer KH. Pre-Exposure Prophylaxis: A Narrative Review of Provider Behavior and Interventions to Increase PrEP Implementation in Primary Care. *J Gen Intern Med*. 2017 Feb;32(2):192-198.

Haberer JE. Current concepts for PrEP adherence in the PrEP revolution: from clinical trials to routine practice. *Curr Opin HIV AIDS*. 2016 Jan;11(1):10-7.

Galea JT, Baruch R, Brown B. ¡PrEP Ya! Latin America wants PrEP, and Brazil leads the way. *Lancet HIV*. 2018 Mar;5(3):e110-e112.

Kibengo FM, Ruzagira E, Katende D, Bwanika AN, Bahemuka U, Haberer JE, Bangsberg DR, Barin B, Rooney JF, Mark D, Chetty P, Fast P, Kamali A, Priddy FH. Safety, adherence and acceptability of intermittent tenofovir/emtricitabine as HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) among HIV-uninfected Ugandan volunteers living in HIV-serodiscordant relationships: a randomized, clinical trial. *PLoS One*. 2013 Sep 26;8(9):e74314.

Luz PM, Benzaken A, Alencar TM, Pimenta C, Veloso VG, Grinsztejn B. PrEP adopted by the Brazilian national health system: What is the size of the demand? *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(1S Suppl 1):S75-S77.

Grinsztejn B, Hoagland B, Moreira RI, Kallas EG, Madruga JV, Goulart S, Leite IC, Freitas L, Martins LMS, Torres TS, Vasconcelos R, De Boni RB, Anderson PL, Liu A, Luz PM, Veloso VG; PrEP Brasil Study Team. Retention, engagement, and adherence to pre-exposure prophylaxis for men who have sex with men and transgender women in PrEP Brasil: 48 week results of a demonstration study. *Lancet HIV*. 2018 Mar;5(3):e136-e145.

Chang LW, Serwadda D, Quinn TC, Wawer MJ, Gray RH, Reynolds SJ. Combination implementation for HIV prevention: moving from clinical trial evidence to population-level effects. *Lancet Infect Dis*. 2013 Jan;13(1):65-76.

Hepler CD. The third wave in pharmaceutical education: the clinical movement. *Am J Pharm Educ.* 1987 Winter;51(4):369-85.

Meyerson BE, Dinh PC Jr, Agle JD, Hill BJ, Motley DN, Carter GA, Jayawardene W, Ryder PT. Predicting Pharmacist Dispensing Practices and Comfort Related to Pre-exposure Prophylaxis for HIV Prevention (PrEP). *AIDS Behav.* 2019 Jul;23(7):1925-1938.

Giberson S, Yoder S, Lee MP. Improving patient and health system outcomes through advanced pharmacy practice. A Rep. to US Surg. Gen. Off. Chief Pharm. US Public Heal. Serv. 2011.

Kelling SE, Rondon-Begazo A, DiPietro Mager NA, Murphy BL, Bright DR. Provision of Clinical Preventive Services by Community Pharmacists. [Addendum appears in *Prev Chronic Dis* 2016;13. http://www.cdc.gov/pcd/issues/2016/16_0232e.htm.] *Prev Chronic Dis* 2016;13:160232.

Farmer EK, Koren DE, Cha A, Grossman K, Cates DW. The Pharmacist's Expanding Role in HIV Pre-Exposure Prophylaxis. *AIDS Patient Care STDS.* 2019 May;33(5):207-213.

Havens JP, Scarsi KK, Sayles H, Klepser DG, Swindells S, Bares SH. Acceptability and feasibility of a pharmacist-led HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) program in the Midwestern United States. *Open Forum Infect Dis.* 2019 Oct 1;6(10):ofz365.

Khosropour CM, Backus KV, Means AR, Beauchamps L, Johnson K, Golden MR, Mena L. A Pharmacist-Led, Same-Day, HIV Pre-Exposure Prophylaxis Initiation Program to Increase PrEP Uptake and Decrease Time to PrEP Initiation. *AIDS Patient Care STDS.* 2020 Jan;34(1):1-6.

Lopez MI, Cocohoba J, Cohen SE, Trainor N, Levy MM, Dong BJ. Implementation of pre-exposure prophylaxis at a community pharmacy through a collaborative practice agreement with San Francisco Department of Public Health. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2020 Jan-Feb;60(1):138-144.

Tung EL, Thomas A, Eichner A, Shalit P. Implementation of a community pharmacy-based pre-exposure prophylaxis service: a novel model for pre-exposure prophylaxis care. *Sex Health.* 2018 Nov;15(6):556-561.

Dalton K, Byrne S. Role of the pharmacist in reducing healthcare costs: current insights. *Integr Pharm Res Pract*. 2017 Jan 25;6:37-46.

Crawford ND, Albarran T, Chamberlain A, Hopkins R, Josma D, Morris J, Onwubiko UN. Willingness to Discuss and Screen for Pre-Exposure Prophylaxis in Pharmacies Among Men Who Have Sex With Men. *J Pharm Pract*. 2021 Oct;34(5):734-740.

Edeza A, Karina Santamaria E, Valente PK, Gomez A, Ogunbajo A, Biello K. Experienced barriers to adherence to pre-exposure prophylaxis for HIV prevention among MSM: a systematic review and meta-ethnography of qualitative studies. *AIDS Care*. 2021 Jun;33(6):697-705.

Eakle R, Weatherburn P, Bourne A. Understanding user perspectives of and preferences for oral PrEP for HIV prevention in the context of intervention scale-up: a synthesis of evidence from sub-Saharan Africa. *J Int AIDS Soc*. 2019 Jul;22 Suppl 4(Suppl Suppl 4):e25306.

Sawkin M, Shah M. Development of a pharmacist-led human immunodeficiency virus pre-exposure prophylaxis clinic at an urban community clinic. *J Am Pharm Assoc*. 2016; 56:e48.

Ryan K, Lewis J, Sanchez D, Anderson B, Mercier RC. 1293. The Next Step in PrEP: Evaluating Outcomes of a Pharmacist-Run HIV Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP) Clinic. *Open Forum Infect Dis*. 2018 Nov 26;5(Suppl 1):S395.



Relação entre fatores dietéticos e a bactéria *Helicobacter pylori* com o risco de câncer gástrico

Giovana Alice Sampaio Soares¹
Felipe Augusto de Sousa Moraes²
Mônica Santiago Barbosa³

Helicobacter pylori é uma bactéria gram-negativa, microaerofílica, pleomórfica e flagelada que infecta mais da metade da população mundial. Há uma grande variação na prevalência de *H. pylori* entre regiões e países. A prevalência é mais alta na África (79,1%), na América Latina, no Caribe (63,4%) e na Ásia (54,7%). Por outro lado, América do Norte (37,1%) e Oceania (24,4%) apresentam índices mais baixos. Essas diferenças na prevalência de *H. pylori* provavelmente refletem o nível de urbanização, acesso a saneamento básico e *status* socioeconômico (1). Existem diferenças significativas na prevalência de *H. pylori* dentro de um mesmo país. Como observado no Brasil, que possui índices que

-
- 1 Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.
 - 2 Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás.
 - 3 Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás e do Departamento de Biociências e Tecnologia (DEBIOTEC) do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública da mesma instituição. Autor correspondente: santiago@ufg.br.

variam de 31,7% a 91%, sendo a prevalência maior no norte em relação ao sul do país (2,3).

A infecção causada por *H. pylori* representa um grande problema de saúde pública. Embora a maioria dos indivíduos infectados sejam assintomáticos, a infecção predispõe ao desenvolvimento de doenças gástricas como gastrite crônica, úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico (4). Desde 1994, essa bactéria é reconhecida como um carcinógeno do grupo 1 pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC) subordinada à Organização Mundial da Saúde (OMS) (5). Em 2018, *H. pylori* foi responsável por 810.000 novos casos de câncer, principalmente de adenocarcinoma gástrico não cárdico, sendo considerada a causa infecciosa de câncer mais importante em todo o mundo (6).

Vários fatores estão relacionados com o desfecho clínico da infecção, incluindo virulência das cepas, genética do hospedeiro e fatores relacionados ao estilo de vida, como os hábitos alimentares (7). A inflamação é amplamente reconhecida como um fator de risco para doença gástrica associada à *H. pylori* e a interrupção desse processo fornece um alvo potencial para intervenção (4).

Uma série de estudos *in vitro* avaliaram alimentos como brotos de brócolis, mel, óleo ômega-3, cranberry e óleos essenciais de várias especiarias (por exemplo, cravo), individualmente e em combinação, quanto à capacidade de limitar a inflamação associada à *H. pylori* ou quanto a capacidade de reduzir o crescimento bacteriano. Esses estudos demonstraram resultados promissores que apoiam uma abordagem dietética para reduzir a resposta inflamatória à infecção por *H. pylori* (8,9,10).

Em função do exposto, esta revisão tem como objetivo descrever o papel da dieta como fator protetor ou de risco para câncer gástrico ocasionado pela infecção por *H. pylori*.

Metodologia

Para esta revisão narrativa, a base de dados *US National Library of Medicine* (PubMed) foi consultada. Os termos de pesquisa “*Helicobacter pylori*”, “*diet*”, “*dietary factors*”, e “*gastric cancer*” foram combinados com o operador booleano AND. Esse levantamento resultou em 135 artigos.

Artigos que se referiam à temática, publicados no idioma inglês, com acesso completo e indexados no período de 2010 a 2020 foram incluídos. Além disso, foram excluídos artigos duplicados e artigos de revisão. A partir da leitura dos títulos e resumos e da aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 12 artigos (Quadro 1) foram lidos na íntegra e utilizados nesta revisão.

Quadro 1 - Estudos incluídos nesta revisão de acordo com a ordem cronológica de publicação

Autor	Título	País	Tipo de estudo
Thapa <i>et al.</i> (2019)	A associação entre sal e potenciais mediadores do processo gástrico pré-canceroso	Colômbia	Coorte
Kim <i>et al.</i> (2018)	Ingestão de carotenoides na dieta e o risco de câncer gástrico: um estudo de caso-controle na Coreia	Coreia	Caso-controle
Wang <i>et al.</i> (2017)	Consumo de frutas e vegetais, anticorpos contra <i>Helicobacter pylori</i> e risco de câncer gástrico: uma análise conjunta de estudos prospectivos na China, Japão e Coreia	China, Japão e Coreia	Coorte
Hoang <i>et al.</i> (2016)	Efeito da vitamina C na dieta sobre o risco de câncer gástrico na população coreana	Coreia	Caso-controle
Shimazu <i>et al.</i> (2015)	Associação de fatores de risco de câncer gástrico com níveis de metilação de DNA na mucosa gástrica de japoneses saudáveis: um estudo transversal	Japão	Transversal
Epplein <i>et al.</i> (2014)	Dieta, infecção específica da cepa de <i>Helicobacter pylori</i> e risco de câncer gástrico entre homens chineses	China	Coorte
Woo <i>et al.</i> (2014)	Flavonoides dietéticos e risco de câncer gástrico em uma população coreana	Coreia	Caso-controle

continua →

Autor	Título	País	Tipo de estudo
Zhang <i>et al.</i> (2013)	Avaliação da relação entre fatores dietéticos, infecção por <i>Helicobacter pylori</i> CagA-positivo e hipermetilação do promotor RUNX3 em tecido de câncer gástrico	Coréia do Sul	Retrospectivo
Wang <i>et al.</i> (2012)	Interação entre fatores dietéticos e infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em câncer gástrico não cárdico: um estudo de caso-controle de base populacional na China	China	Caso-controle
Zhong <i>et al.</i> (2012)	Ingestão de sódio, sabor de sal e risco de câncer gástrico de acordo com infecção por <i>Helicobacter pylori</i> , tabagismo, tipo histológico e localização do tumor na China	China	Caso-controle
Zhang; Zhang (2011)	Preferência do sabor do sal, ingestão de sódio e câncer gástrico na China	China	Caso-controle
Peleteiro <i>et al.</i> (2010)	Ingestão de sal e risco de câncer gástrico de acordo com infecção por <i>Helicobacter pylori</i> , tabagismo, localização do tumor e tipo histológico	Portugal	Caso-controle

Resultados e discussões

Em 2018, houve 1.000.000 de novos casos de câncer de estômago e uma estimativa de 783.000 mortes, em todo o mundo, sendo o quinto câncer mais frequentemente diagnosticado e a terceira principal causa de morte por câncer (11). O desenvolvimento do câncer gástrico se inicia com a gastrite crônica ativa e segue com gastrite atrófica, metaplasia intestinal e displasia, eventualmente levando à neoplasia (12).

Os adenocarcinomas gástricos constituem 90-95% dos cânceres gástricos e são classificados em dois tipos, intestinal e difuso. A infecção por *H. pylori* é um dos principais fatores de risco para câncer gástrico. Mesmo que a maioria dos indivíduos com infecção por *H. pylori* não demonstre nenhum sintoma clínico, a infecção de longo prazo potencialmente leva à inflamação do epitélio gástrico e aproximadamente 10% dos pacientes infectados desenvolvem úlceras pépticas e 1-3% dos indivíduos desenvolvem adenocarcinoma gástrico (13).

Dos vários mecanismos de tumorigênese induzida por *H. pylori*, a citotoxina associada ao gene A (CagA) e peptidoglicano de *H. pylori*, inflamação, estresse oxidativo e interações desreguladas E-caderina/ β -catenina/p120 desempenham um papel importante. Fatores ambientais, dietéticos e de estilo de vida, em particular ingestão de sal e tabagismo são conhecidos por agravar a carcinogênese induzida por *H. pylori* (13).

O sal é um componente muito presente na rotina alimentar, utilizado na culinária para aumentar a palatabilidade dos alimentos. No entanto, a ingestão excessiva de sal é prejudicial à saúde, causando danos diretos à mucosa gástrica, bem como agravando a carcinogênese associada a *H. pylori* (14).

No estômago humano, *H. pylori* pode encontrar grandes flutuações na concentração de sal devido às variações na ingestão presente na dieta. Mudanças transcricionais provavelmente aumentam a capacidade da bactéria de tolerar essas variações (15). Além disso, um ambiente com alto teor de sal no estômago pode modular a expressão gênica de *H. pylori* (16,17).

Estudos proteômicos também demonstraram a produção alterada de várias proteínas de *H. pylori* em resposta a condições de alto teor de sal, entre elas CagA, que sofre um dos maiores aumentos na expressão (18,19). Estudos em modelos animais provaram que uma dieta rica em sal potencializa os efeitos carcinogênicos das cepas *cagA* + de *H. pylori* (20).

Assim, o estresse de alto teor de sal pode levar à adaptação e seleção de cepas de *H. pylori* com maior aptidão para crescimento em um ambiente nessas condições. Também pode alterar as interações das bactérias com as células hospedeiras (por exemplo, por aumento da expressão de adesinas e proteínas efectoras), o que é potencialmente relevante para o aumento do risco de

câncer gástrico observado em pessoas que possuem uma dieta rica em sal (15).

Um estudo de coorte prospectivo observou uma associação entre a ingestão de sal e aumento do risco de progressão para displasia ou câncer gástrico em geral, especialmente entre aqueles que continuaram a ter infecção por *H. pylori* no seguimento de cinco meses e entre aqueles que tiveram infecção persistente por *H. pylori* ao longo de 12 anos (21).

Na China, um estudo caso-controle identificou que indivíduos com maior ingestão de sódio e com preferência pelo sabor de sal apresentaram alto risco para câncer gástrico. Além disso, uma interação significativa foi encontrada entre a preferência pelo sabor do sal e a infecção por *H. pylori*. Bem como, a preferência do sabor do sal foi significativamente correlacionada com a ingestão de sódio. Assim, o estudo confirma que o câncer gástrico está associado à ingestão de sódio e *H. pylori* (22).

Em outro estudo caso-controle, as proporções de preferência pelo sabor do sal foram significativamente maiores em casos do que nos controles, em que indivíduos com alta ingestão de sal tinham um risco elevado de câncer gástrico quando infectados por *H. pylori*. Apoiando assim, a visão de que a alta ingestão de sódio é um importante fator de risco dietético para câncer gástrico, com um efeito sinérgico encontrado entre sal e *H. pylori* (23).

Em contraste, em outro estudo, apesar do fato de que a ingestão de sódio foi associada a um risco aumentado de câncer gástrico, essa associação foi observada independentemente do *status* de infecção por *H. pylori* e virulência, tabagismo, localização do tumor ou tipo histológico (24).

Uma coorte prospectiva com indivíduos infectados por *H. pylori* de alto risco (soropositividade para 5-6 proteínas

virulentas de *H. pylori*), mostrou que o aumento da ingestão de carne vermelha, ferro heme e sódio aumentou o risco, enquanto o aumento da ingestão de frutas diminuiu o risco de câncer gástrico (25). Em um estudo caso-controle realizado na China, o *status* de *H. pylori* positivo e alto consumo de alimentos em conserva aumentaram o risco de câncer gástrico, enquanto o alto consumo de vegetais, frutas e produtos de soja diminuiu o risco (26).

Frutas e vegetais são fontes ricas em fibra alimentar, vitaminas e minerais e alguns outros compostos bioativos, que podem inibir o início ou progressão do câncer. Essa relação protetiva parece se intensificar sem a presença de *H. pylori*, como foi observado em um estudo que mostrou que indivíduos com alto consumo de frutas e sem evidência de anticorpos de *H. pylori* tiveram as menores chances de incidência de câncer gástrico quando comparados com indivíduos de baixo consumo de frutas infectados por *H. pylori cagA+* (27).

Embora o mecanismo pelo qual as frutas inibem o câncer gástrico ainda não esteja claro, a atividade antioxidante tem sido frequentemente citada como um possível mecanismo positivo. Compostos como carotenoides têm atividade anti-*H. pylori* e efeitos anti-inflamatórios ao suprimir a sinalização inflamatória mediada por espécies reativas de oxigênio e danos aos tecidos (28).

Um estudo de caso-controle observou associação inversa significativa entre o total de carotenoides dietéticos e o risco de câncer gástrico entre as mulheres. Uma maior ingestão de licopeno na dieta foi inversamente associada ao risco geral de câncer gástrico em homens e mulheres. Essa associação significativa entre a ingestão dietética de licopeno e o risco de câncer

gástrico também foi observada nos subgrupos de indivíduos positivos para *H. pylori* (29).

Alguns estudos não encontraram diferenças na presença de *H. pylori* sobre o efeito protetor dos compostos bioativos. Flavonoides dietéticos foram inversamente associados ao risco de câncer gástrico, e esses efeitos protetores foram proeminentes nas mulheres. Entretanto, não foram observados efeitos significativamente diferentes dos flavonoides entre indivíduos positivos e negativos para *H. pylori* (30).

Também foi observado um efeito protetor dos alimentos que contribuem com Vitamina C (como repolho, morango e banana) contra o câncer gástrico. Contudo, nenhum efeito da ingestão de vitamina C na incidência de câncer gástrico foi encontrado em homens ou mulheres infectados por *H. pylori* (31).

A infecção por *H. pylori* induz metilação aberrante do DNA, e os níveis de metilação de vários genes marcadores específicos na mucosa gástrica estão associados ao risco de câncer gástrico. A ingestão de vegetais verdes/amarelos foi associada aos níveis de metilação do DNA na mucosa gástrica de indivíduos saudáveis com infecção atual por *H. pylori*, isto é, diminuição dos níveis de metilação de acordo com a ingestão de vegetais verdes/amarelos. Isso sugere que esses fatores podem modificar o efeito de *H. pylori* na indução e manutenção da metilação na mucosa gástrica (32).

Um estudo realizado na Coréia do Sul sugeriu que o *status cagA* da infecção por *H. pylori* pode ser um modificador dos efeitos dietéticos na metilação de RUNX3 no tecido com câncer gástrico. Alto consumo de frango, ovos ou nozes ricas em metionina pode aumentar o risco de metilação do promotor RUNX3 em pacientes com câncer gástrico, enquanto dietas ricas em

frutas, carboidratos e vitaminas B1 e E podem diminuir esse risco. No entanto, essas associações foram observadas apenas em pacientes negativos para *H. pylori*. Além disso, uma alta ingestão de nozes combinada com infecção por *H. pylori caga* positiva aumentou significativamente o risco de metilação do promotor RUNX3 (33).

Em suma, pode ser proposto que o uso contínuo de frutas e vegetais pode conter a patogênese associada a *H. pylori* tanto pela supressão da colonização quanto pela redução da inflamação, levando à prevenção de doenças gástricas.

Conclusão

Com base nos estudos analisados, o alto consumo de sal pode aumentar o risco de câncer gástrico, enquanto frutas e vegetais podem ser considerados fatores de proteção. A infecção por *H. pylori* e os fatores dietéticos podem agir sinergicamente no desenvolvimento de câncer gástrico. Considerando a prevalência dessa infecção em todo o mundo, informações adicionais sobre a interação potencial entre a bactéria e fatores de estilo de vida no desenvolvimento do câncer gástrico, incluindo os fatores dietéticos observados nesta revisão, podem ser relevantes na prevenção e promoção da qualidade de vida.

Referências

Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017 Aug;153(2):420-429.

Rodrigues MF, Guerra MR, de Alvarenga AVR, Souza DZO, Costa RAVS, Cupolilo SMN, *et al.* *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer precursor lesions: prevalence and associated factors in a reference laboratory in Southeastern Brazil. *Arq Gastroenterol*. 2019;56(4):419-24.Vina-

gre IDF, de Queiroz AL, da Silva MR, Vinagre RMDF, Martins LC. Infecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes com diferentes doenças gastrointestinais do Norte do Brasil. *Arq Gastroenterol*. 2015;52(4) 266-71.

de Brito BB, da Silva FAF, Soares AS, Pereira VA, Santos MLC, Sampaio MM, *et al*. Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. *World J Gastroenterol*. 2019; 25(37): 5578-5589.

Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, 7-14 June 1994. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1994; 61:1-241.

de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e180-e190.

Sjomina O, Pavlova J, Niv Yaron LM. Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 2018; 19:1-5.

Keenan JI, Salm N, Hampton MB, Wallace AJ. Individual and combined effects of foods on *Helicobacter pylori* growth. *Phytother Res*. 2010; 24(8):1229-1233.

Keenan, JI, Salm N, Wallace AJ, Hampton MB. Using food to reduce *H. pylori*-associated inflammation. *Phytother Res*. 2012; 26(11):1620-1625.

Fahey JW, Stephenson KK, Wallace AJ. Dietary amelioration of *Helicobacter* infection. *Nutr Res*. 2015 Jun;35(6):461-73.

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.

Sipponen P, Maaroo HI. Chronic gastritis. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Jun;50(6):657-67.

Zhang XY, Zhang PY, Aboul-Soud MA. From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori*. *Oncol Lett*. 2017 Feb;13(2):543-548.

Thapa S, Fischbach LA, Delongchamp R, Faramawi MF, Orloff M. The Association between Salt and Potential Mediators of the Gastric Pre-cancerous Process. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 15;11(4):535.

Loh JT, Beckett AC, Scholz MB, Cover TL. High-salt conditions alter transcription of *Helicobacter pylori* genes encoding outer membrane proteins. *Infect Immun*. 2018 Feb 20;86(3):e00626-17.

Toyoda T, Tsukamoto T, Yamamoto M, Ban H, Saito N, Takasu S, *et al*. Gene expression analysis of a *Helicobacter pylori*-infected and high-salt diet-treated mouse gastric tumor model: identification of CD177 as a novel prognostic factor in patients with gastric cancer. *BMC Gastroenterol*. 2013 Jul 30; 13:122.

Xu Y, Jing JJ, Gong YH, Xu Q, Zhang WL, Piao Y, *et al*. Changes in biological and virulent characteristics of *Helicobacter pylori* exposed to high salt. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011; 12(10):2637-41.

Loh JT, Friedman DB, Piazuolo MB, Bravo LE, Wilson KT, Peek RM Jr, *et al*. Analysis of *Helicobacter pylori* cagA promoter elements required for salt-induced upregulation of CagA expression. *Infect Immun*. 2012 Sep;80(9):3094-106.

Voss BJ, Loh JT, Hill S, Rose KL, McDonald WH, Cover TL. Alteration of the *Helicobacter pylori* membrane proteome in response to changes in environmental salt concentration. *Proteomics Clin Appl*. 2015 Dec;9(11-12):1021-34.

Gaddy JA, Radin JN, Loh JT, Zhang F, Washington MK, Peek RM Jr, *et al*. High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infect Immun*. 2013 Jun;81(6):2258-67.

Thapa S, Fischbach LA, Delongchamp R, Faramawi MF, Orloff M. Association between dietary salt intake and progression in the gastric precancerous process. *Cancers (Basel)*. 2019 Apr 3;11(4):467.

Zhang Z, Zhang X. Salt taste preference, sodium intake and gastric cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2011;12(5):1207-10.

Zhong C, Li KN, Bi JW, Wang BC. Sodium intake, salt taste and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, histological type and tumor site in China. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(6):2481-4.

Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011 Jan 4;104(1):198-207.

Epplein M, Zheng W, Li H, Peek RM Jr, Correa P, Gao J, *et al*. Diet, *Helicobacter pylori* strain-specific infection, and gastric cancer risk among Chinese men. *Nutr Cancer*. 2014;66(4):550-7.

Wang XQ, Yan H, Terry PD, Wang JS, Cheng L, Wu WA, *et al*. Interaction between dietary factors and *Helicobacter pylori* infection in noncardia gastric cancer: a population-based case-control study in China. *J Am Coll Nutr*. 2012 Oct;31(5):375-84.

Wang T, Cai H, Sasazuki S, Tsugane S, Zheng W, Cho ER, *et al*. Fruit and vegetable consumption, *Helicobacter pylori* antibodies, and gastric cancer risk: a pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea. *Int J Cancer*. 2017 Feb 1;140(3):591-599.

Kang H, Kim H. Astaxanthin and β -carotene in *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation: a mini-review on action mechanisms. *J Cancer Prev*. 2017; 22(2):57-61.

Kim JH, Lee J, Choi IJ, Kim YI, Kwon O, Kim H, *et al*. Dietary carotenoids intake and the risk of gastric cancer: a case-control study in Korea. *Nutrients*. 2018 Aug 7;10(8):1031.

Woo HD, Lee J, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kwon O, *et al*. Dietary flavonoids and gastric cancer risk in a Korean population. *Nutrients*. 2014 Nov 10;6(11):4961-73.

Hoang BV, Lee J, Choi IJ, Kim YW, Ryu KW, Kim J. Effect of dietary vitamin C on gastric cancer risk in the Korean population. *World J Gastroenterol*. 2016 Jul 21;22(27):6257-67.

Shimazu T, Asada K, Charvat H, Kusano C, Otake Y, Kakugawa Y, *et al*. Association of gastric cancer risk factors with DNA methylation levels in gastric mucosa of healthy Japanese: a cross-sectional study. *Carcinogenesis*. 2015 Nov;36(11):1291-8.

Zhang YW, Eom SY, Yim DH, Song YJ, Yun HY, Park JS, *et al*. Evaluation of the relationship between dietary factors, CagA-positive *Helicobacter pylori* infection, and RUNX3 promoter hypermethylation in gastric cancer tissue. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 21;19(11):1778-87.

SOBRE O E-BOOK

Tipologia	Lucida Bright, Neo Sans Pro, Neo Sans Std
Publicação	Cegraf UFG Câmpus Samambaia, Goiânia- Goiás, Brasil. CEP 74690-900 Fone: (62) 3521-1358 https://cegraf.ufg.br
