

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM
PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA E AVALIAÇÃO
DAS ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS DA
MUCOSA GASTRODUODENAL**

Ana Flávia Passos Ramos

Belo Horizonte
2011

Ana Flávia Passos Ramos

**PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM
PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA E AVALIAÇÃO DAS
ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS DA MUCOSA
GASTRODUODENAL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto (área de concentração Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo).

Nome do Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz
Coelho

Nome do co-orientador: Profa. Dra. Maria do Carmo
Friche Passos

Belo Horizonte
2011

Ramos, Ana Flávia Passos.
P268p Prevalência da infecção por *Helicobacter Pylori* em pacientes portadores de fibrose cística e avaliação das alterações endoscópicas e histológicas da mucosa gastroduodenal [manuscrito]. / Ana Flávia Passos Ramos. -- Belo Horizonte: 2011.
53f.: il.
Orientador: Luiz Gonzaga Vaz Coelho.
Área de concentração: Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor: Prof. Dr. Clélio Campolina Diniz

Vice-Reitora: Profa. Dra. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Dr. Ricardo Santiago Gomes

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Dr. Renato de Lima Santos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Diretor: Prof. Dr. Francisco José Penna

Vice-diretor: Prof. Dr. Tarcízio Afonso Nunes

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Profa. Dra. Anelise Impelziere Nogueira

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE DO ADULTO

Coordenadora: Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Sub-Coordenadora: Profa. Dra. Valéria Maria Azeredo Passos

COLEGIADO

Prof. Dr. Marcus Vinícius Melo de Andrade

Profa. Dra. Tereza Cristina de Abreu Ferrari

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Prof. Dr. Francisco Eduardo Costa Cardoso

Profa. Dra. Suely Meireles Rezende

Profa. Dra. Valéria Maria Azeredo Passos

William Pedrosa de Lima (Representante Discente)

DECLARAÇÃO DE DEFESA



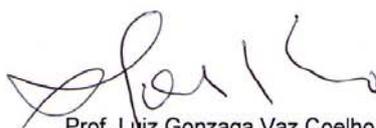
FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640

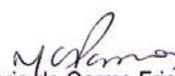


DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, composta pelos Professores Doutores: Luiz Gonzaga Vaz Coelho, Maria do Carmo Friche Passos, Márcio Matheus Tolentino e Mônica Maria Demas Álvares Cabral, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA E AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS DA MUCOSA GASTRODUODENAL”**, apresentada pela mestranda **ANA FLÁVIA PASSOS RAMOS**, para obtenção do título de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 27 de setembro de 2011.



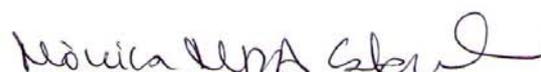
Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho
Orientador



Profa. Maria do Carmo Friche Passos
Coorientadora



Prof. Márcio Matheus Tolentino



Profa. Mônica Maria Demas Álvares Cabral

À Terezinha,
Fernanda,
Isabela,
Guilherme e
Guilherme:
família, sustentação, amor.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho, pela acolhida, pelo desprendimento em partilhar seus conhecimentos e, principalmente, pelo exemplo como pesquisador, mestre e médico.

À Profa. Dra. Maria do Carmo Friche Passos, fonte maior de inspiração, pelo exemplo e estímulo. Sua paixão pela Medicina foi determinante em minhas escolhas.

Ao Dr. Marcelo Bicalho de Fuccio, por gentilmente ter me aberto as portas do Ambulatório de Fibrose Cística de Adultos do HC/UFMG, pela ajuda, incentivo e apoio constantes durante a realização desse trabalho.

À Profa. Dra. Luciana Dias Moretzsohn, pela disponibilidade para realização dos exames endoscópicos, bem como pelo grato convívio.

Ao Prof. Dr. Alfredo José Barbosa, pela presteza na realização dos exames histológicos e pelas preciosas sugestões.

À acadêmica Rhaissa Said Carvalho, pela colaboração na realização dos exames.

Ao Osmar Reni Trindade, Luciene Simone Prado Faria e aos funcionários do Setor de Endoscopia Digestiva do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG, pela disponibilidade e pela colaboração na realização dos exames.

Ao Prof. José de Laurentys Medeiros, que desde as aulas de Semiologia me conduziu pela Gastroenterologia de forma ética, humana e entusiasmada.

Ao José Mauro Messias Franco e Guilherme Santiago Mendes, pelas lições, conselhos e agradável convívio durante a época da residência.

À Fabiana, companheira desde o início da residência médica, pela amizade sincera, estímulo e pela constante troca de experiências.

A todos da minha família, meu porto seguro, em especial à minha mãe e aos meus irmãos, pelo amor, carinho e por sempre compreenderem meus momentos de involuntária ausência.

Ao Guilherme, por compartilhar minhas aspirações, por dividir comigo os momentos de angústia, incertezas e realizações e pela caminhada juntos.

“Só sabemos com exatidão quando sabemos pouco;
à medida que vamos adquirindo conhecimento,
instala-se a dúvida.”

Johann Wolfgang von Goethe

RESUMO

A fibrose cística (FC) é a doença genética recessiva mais comum e potencialmente letal na população branca. Ocorre devido a uma mutação no gene que codifica a proteína fator regulador de condutância transmembrana (CFTR), condicionando sua disfunção e consequente alteração do fluxo transmembrana de cloro e bicarbonato. Na FC, a secreção de bicarbonato tanto pancreático quanto duodenal estão reduzidas, sendo o pH duodenal inferior àquele observado em indivíduos normais. A secreção de bicarbonato é o principal mecanismo de defesa duodenal. Escassos estudos sobre úlcera péptica nessa população mostram uma prevalência normal ou mesmo reduzida dessa afecção, fenômeno conhecido como “paradoxo da FC”. O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é o principal agente etiológico da úlcera duodenal e estudos de prevalência dessa bactéria nos portadores de FC são escassos e controversos. **OBJETIVOS:** determinar a prevalência da infecção por *H. pylori* em portadores de FC e avaliar os achados endoscópicos e histológicos da mucosa gastroduodenal. **PACIENTES E MÉTODOS:** trinta e dois portadores adultos de FC (53,1% sexo feminino, média de idade 29,3 anos) foram incluídos no estudo. Todos realizaram teste sorológico e teste respiratório com ¹³C-uréia (após a suspensão de antibiótico oral e/ou venoso e inibidores de bomba protônica por, 30 dias e 10 dias, respectivamente) para detecção da infecção por *H. pylori*. Vinte pacientes foram submetidos à endoscopia digestiva alta com medida do pH intragástrico (nove pacientes se recusaram a submeter-se ao exame e em três o procedimento foi contra-indicado devido a insuficiência pulmonar grave). Biópsias gástricas e duodenais foram realizadas em apenas dezoito pacientes visto que dois deles apresentavam distúrbio de coagulação. **RESULTADOS:** A prevalência de infecção por *H. pylori* foi de 67,8%, de acordo com o teste sorológico e a prevalência de infecção ativa foi de 21,9%, de acordo com o teste respiratório com ¹³C-uréia. A endoscopia digestiva alta evidenciou esofagite erosiva em 20% dos pacientes, duodenite erosiva em 15% e cicatriz de úlcera duodenal em 10%. A média do pH intragástrico foi de 1,89 (DP: 0,51). Histologicamente, 12/18 pacientes (66,7%) apresentaram mucosa gástrica normal e a expressiva maioria, 17/18 pacientes (94,5%), apresentou inflamação duodenal ativa, com metaplasia gástrica duodenal sendo evidenciada em 12/18 (66,7%) das biópsias. Os pacientes com metaplasia gástrica apresentaram pH intragástrico mais ácido quando comparados com os demais (p=0,028). **CONCLUSÕES:** A prevalência da infecção por *H. pylori* (67,8%) em adultos portadores de FC é semelhante à observada na população brasileira. A menor prevalência de infecção ativa, pequena densidade de infecção nos pacientes infectados e alterações inflamatórias pouco expressivas na mucosa gástrica e significativas na mucosa duodenal sugerem que a infecção por *H. pylori*, uso prolongado de antimicrobianos e neutralização duodenal insuficiente da acidez gástrica como principais responsáveis pelos achados gastroduodenais observados na FC.

Palavras-chave: Fibrose cística. *Helicobacter pylori*. Úlcera duodenal. Paradoxo da fibrose cística.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is the most common recessive genetic disorder in the white population. The disease is caused by a mutation in the gene that codifies the protein Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), leading to its dysfunction and consequently altering the ionic component of the secretions. In CF patients, both duodenal and pancreatic secretion of bicarbonate are diminished and the duodenal pH is inferior than in healthy subjects. Bicarbonate secretion is the most important defense mechanism of the duodenum. Few studies on the prevalence of peptic ulcer in this population show normal or even reduced prevalence, giving rise to the “CF paradox”. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infection is the major etiologic factor for duodenal ulcer disease. There are few studies in the literature about the prevalence of *H. pylori* infection in CF patients and the results are controversial. **OBJECTIVES:** To determine the prevalence of *H. pylori* infection in CF patients and to evaluate the endoscopic and histological findings in the gastroduodenal mucosa of these patients. **PATIENTS AND METHODS:** 32 adult CF patients (53,1% female, mean age: 29 years) were included in the study. All the patients were submitted to the 13C-urea breath test and serologic test (after withdrawn of oral and/or parenteral antibiotics and proton pump inhibitor for, at least 30 and 10 days, respectively) for the detection of *H. pylori* infection. Twenty patients were submitted to upper endoscopy with measurement of intragastric pH (nine refused to perform the exam and it was contraindicated in three due to pulmonary insufficiency). Gastric and duodenal biopsies were performed in 18 patients (two had coagulation disorder). **RESULTS:** The prevalence of *H. pylori* infection was of 67,8% based on the serologic test and the prevalence of active infection was of 21,9%, based on the 13C-urea breath test. Upper endoscopy showed erosive esophagitis in 20% of the patients, erosive duodenitis in 15% and duodenal ulcer scar in 10%. The mean intragastric pH was 1,89 (SD:0,51). On the histology, 12/18 patients (66,7%) showed normal gastric mucosa and the majority of the patients, 17/18 patients (94,5%), showed active duodenal inflammation, with duodenal gastric metaplasia evident in 12/18 (66,7%) of the biopsies. The patients with gastric metaplasia had a more acidic intragastric pH compared with the others (p=0,028). **CONCLUSIONS:** The prevalence of *H. pylori* infection in adult CF patients is the same as that of the Brazilian population. Lower prevalence of active infection, low density of infection in the infected patients and inexpressive inflammatory alterations in gastric mucosa but expressive inflammatory alterations in the duodenal mucosa suggest that *H. pylori* infection, prolonged use of antibiotics and insufficient duodenal neutralization of gastric acid are responsible for the gastroduodenal findings observed in CF.

Key words: Cystic fibrosis. *Helicobacter pylori*. Duodenal ulceration. Cystic fibrosis paradox.

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	11
1.1.	FIBROSE CÍSTICA	11
1.2.	ENVOLVIMENTO GASTROINTESTINAL NA FIBROSE CÍSTICA	13
1.3.	ÚLCERA DUODENAL E <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	16
1.4.	ÚLCERA DUODENAL E BICARBONATO DUODENAL	17
1.5.	PARADOXO DA FIBROSE CÍSTICA	18
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	20
2	OBJETIVOS.....	23
3	ARTIGO.....	24
3.1.	INTRODUÇÃO	24
3.2.	PACIENTES E MÉTODOS	26
3.2.1.	SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	26
3.2.2.	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	26
3.2.3.	AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES.....	27
3.2.4.	DETECÇÃO DA INFECÇÃO POR <i>H. PYLORI</i>	27
3.2.5.	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA E MEDIDA DO PH INTRAGÁSTRICO.....	28
3.2.6.	AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....	28
3.2.7.	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
3.3.	RESULTADOS	30
3.3.1.	CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES.....	30
3.3.2.	DETECÇÃO DA INFECÇÃO POR <i>H. PYLORI</i>	32
3.3.3.	ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA E MEDIDA DO PH INTRAGÁSTRICO.....	34
3.3.4.	AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA.....	35
3.4.	DISCUSSÃO	37
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
4	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	47
	APÊNDICES	48
	APÊNDICE A	48
	APÊNDICE B	50
	ANEXOS	53
	ANEXO A	53
	ANEXO B	54
	ANEXO C	55

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

1.1 FIBROSE CÍSTICA

A fibrose cística (FC) é uma das doenças genéticas recessivas mais comum e potencialmente letal na população branca, com uma incidência estimada de 1 para cada 2500 a 3000 nascidos vivos^{1,2}. No Brasil, a incidência varia de acordo com a região. Em Minas Gerais, Paraná e Santa Catarina, a incidência é de cerca de 1/9000 a 1/9500 nascidos vivos³.

A FC é uma doença autossômica recessiva que ocorre devido a mutação em gene localizado no cromossoma 7. Tal gene codifica uma proteína conhecida como fator regulador de condutância transmembrana (CFTR). A CFTR possui 1480 aminoácidos e já foram descritas mais de 1300 mutações em sua constituição^{2,4}. A mutação mais comum, conhecida como $\Delta F508$, está presente em aproximadamente 70% dos casos de FC e é considerada uma mutação grave, geralmente associada ao fenótipo clássico da doença^{2,4}. A frequência das mutações varia consideravelmente entre os diferentes grupos étnicos⁴.

A CFTR funciona como um canal de cloro dependente do AMP-cíclico e também está envolvida no transporte de outros ânions, como o bicarbonato (HCO_3^-) e glutatona⁵. Está localizada na membrana apical das células epiteliais absorptivas e secretórias das vias aéreas, pâncreas, fígado, intestino, glândulas sudoríparas e ductos deferentes. Sua disfunção resulta na alteração do componente iônico das secreções, que se tornam mais espessas e concentradas, obstruindo os ductos e glândulas, modificando suas propriedades fisiológicas e bioquímicas^{2,4}.

O espectro de manifestações clínicas da FC é muito variado, não só em razão do grande número de possíveis mutações, o que torna difícil avaliar os efeitos do genótipo sobre o fenótipo, mas também em razão de outros fatores, como penetrância variável, genes modificadores e fatores ambientais⁴. A apresentação clínica mais comum da FC é sua manifestação na infância, com quadro de má-absorção de gorduras e proteínas, esteatorréia, retardo de crescimento e infecções pulmonares⁶. A grande maioria dos portadores de FC tem seu diagnóstico estabelecido na primeira infância (até os 5 anos), com quadro de insuficiência pancreática, íleo meconial e/ou infecções pulmonares de repetição. Nos indivíduos mais velhos, os sintomas iniciais geralmente incluem doenças pulmonares, pólipos nasais, ausência

congenita dos ductos deferentes e manifestações gastrointestinais, como pancreatite crônica, pancreatite aguda de repetição, cirrose hepática, obstrução intestinal e o diabetes mellitus relacionado a FC^{2,7,8}. Geralmente, os indivíduos com diagnóstico de FC na idade adulta tendem a ter formas menos graves da doença.

Nas últimas décadas, a prevalência da FC tem aumentado significativamente na população adulta, o que é atribuído, em grande parte, à maior sobrevida decorrente dos avanços do tratamento e, em outra parte, ao aumento do número de diagnósticos feitos na população adulta⁴. A expectativa de sobrevida média dos portadores de FC nascidos em 1990 é de mais de 40 anos⁹.

A principal causa de morbidade e mortalidade da FC são as alterações pulmonares. O defeito na CFTR reduz a secreção de cloro e aumenta a reabsorção de sódio no epitélio das vias aéreas. Sendo assim, há uma redução do conteúdo de água das secreções, que se tornam espessas, resultando em diminuição do alcance do fluido periciliar, com consequente aprisionamento de bactérias inaladas e menor clareamento das vias aéreas. A colonização crônica das vias aéreas por patógenos desencadeia uma resposta inflamatória crônica, com lesão do epitélio brônquico, fibrose das paredes brônquicas e bronquiectasias, podendo levar a insuficiência pulmonar⁶.

O diagnóstico acurado e em tempo hábil é fundamental para início precoce da terapêutica adequada, acesso a serviços especializados e aconselhamento genético. O diagnóstico de FC é suspeitado através de identificação de um ou mais sinais e sintomas característicos (Quadro 1), história de FC em irmão ou triagem neonatal positiva. A confirmação do diagnóstico é feita através de exames laboratoriais, como teste do suor que evidencia concentração aumentada de cloro, medida da diferença do potencial nasal alterada ou análise de mutações genéticas¹⁰. O teste do suor é a ferramenta diagnóstica mais utilizada, sendo que uma concentração de cloro nesse fluido acima de 60mmol/L é compatível com o diagnóstico.

Quadro 1 – Características fenotípicas consistentes com diagnóstico de Fibrose cística

1- Doença sinopulmonar crônica manifestada por:

- a) Colonização/infecção persistente com patógenos típicos da fibrose cística, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza*, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e não mucóide e *Burkholderia cepacea*;
- b) Tosse crônica e produção de catarro;
- c) Anormalidades persistentes na radiografia de tórax (ex: bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação);
- d) Obstrução das vias aéreas manifestada por sibilos e aprisionamento de ar;
- e) Pólipos nasais; anormalidades dos seios paranasais à tomografia computadorizada ou radiografia;
- f) Baqueteamento digital.

2- Anormalidades gastrointestinais e nutricionais:

- a) Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal, prolapso retal;
- b) Pancreática: insuficiência pancreática, pancreatite aguda recorrente;
- c) Hepática: doença hepática crônica manifestada clinicamente ou histologicamente por cirrose biliar focal ou cirrose multilobular;
- d) Nutricional: desnutrição protéico-calórica, hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.

3- Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal, alcalose metabólica crônica.

4- Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azospermia obstrutiva.

Os pilares do tratamento da FC são antibioticoterapia, clareamento das vias aéreas e suporte nutricional⁸. Os antibióticos administrados por via inalatória ou sistêmica, são utilizados tanto nas exarcebações infecciosas, como de forma profilática, na tentativa de impedir a colonização crônica das vias aéreas. O clareamento das vias aéreas é feito com manobras fisioterápicas e uso de agentes mucolíticos inalatórios. É fundamental que o indivíduo portador de FC se mantenha com nutrição adequada, fator determinante para sobrevida a longo prazo⁸. O suporte nutricional se baseia na reposição das enzimas pancreáticas e vitaminas lipossolúveis, se necessário, e no acompanhamento nutricional com administração de dieta hipercalórica, naqueles em risco nutricional ou com demanda metabólica aumentada.

1.2 ENVOLVIMENTO GASTROINTESTINAL NA FIBROSE CÍSTICA

O pâncreas é afetado em praticamente todos os portadores de FC. A CFTR encontra-se na membrana apical das células epiteliais dos ductos proximais e permite a entrada de ânions e fluidos no lúmen ductal. Sua disfunção altera o fluxo transmembrana de cloro e HCO_3^- ,

acarretando diminuição da quantidade de água e HCO_3^- na secreção pancreática e aumento da concentração protéica, tornando-a viscosa e favorecendo sua impactação nos ductos pancreáticos. Como consequência, ocorre obstrução dos ductos pancreáticos, inflamação crônica e atrofia^{1,2,4}. Importante salientar que todos os portadores de FC, a despeito de sua função pancreática, apresentam diminuição da secreção de HCO_3^- pancreático em resposta ao estímulo com secretina¹.

A insuficiência pancreática exócrina é encontrada em aproximadamente 85% dos portadores de FC^{1,2}. Existe boa correlação entre genótipo e fenótipo nos indivíduos portadores de insuficiência pancreática, que geralmente apresentam mutações graves^{1,4}. Cerca de 90% dos portadores de FC diagnosticados na infância apresentam insuficiência pancreática exócrina, sendo que essa incidência é consideravelmente menor nos indivíduos em que o diagnóstico é estabelecido na idade adulta¹.

A insuficiência pancreática exócrina torna-se clinicamente significativa quando a secreção pancreática decresce mais de 90%. Manifesta-se clinicamente por esteatorréia, distensão abdominal e flatulência, sinais e sintomas de desnutrição protéico-calórica, de deficiência de vitaminas lipossolúveis, dificuldade de ganho ou perda de peso. O diagnóstico é confirmado pela dosagem de elastase fecal ou dosagem de gordura fecal de 24h em fezes de 72h (técnica de Van der Kamer). O tratamento é realizado através da reposição das enzimas pancreáticas.

A insuficiência pancreática endócrina poderá acarretar o diabetes mellitus relacionado a FC. A intolerância a glicose é observada em 30 a 75% nos portadores de FC, ocorrendo em idade mais avançada, principalmente na pré-adolescência^{2,4}. O diagnóstico é feito através dos testes de triagem, pois os sintomas de hiperglicemia geralmente estão ausentes ou são leves⁴.

Quadros de pancreatite aguda, tanto esporádicos, quanto de repetição, também podem ocorrer nos portadores de FC. Sua incidência é de cerca de 0,5%^{1,4}. Apenas os indivíduos que têm função pancreática exócrina preservada é que apresentam pancreatite aguda.

No fígado e vias biliares, a CFTR encontra-se na membrana apical dos colangiócitos e nas células epiteliais da vesícula biliar. Sua disfunção impede a passagem de cloro, sódio e água para o lúmen ductal com conseqüente impactação de bile e alcalinização biliar^{1,11}. A impactação de bile intrahepática desencadeia um processo inflamatório crônico, que pode

progredir para a fibrose biliar focal e multifocal e, eventualmente, para a cirrose biliar multilobular. Apesar de as alterações do fígado e vias biliares serem consequências diretas da disfunção da CFTR, apenas uma minoria dos portadores de FC desenvolve doença hepática¹.

De um modo geral, a doença hepática é assintomática e lentamente progressiva. A apresentação mais comum é o achado ocasional de hepatomegalia no exame físico de rotina, que pode estar associado a alterações nas enzimas hepáticas e achados ecográficos sugestivos de esteatose¹¹. Uma minoria dos indivíduos com essas alterações evoluem para a cirrose biliar multinodular. O tratamento consiste na administração do ácido ursodeoxicólico para os indivíduos com evidências de colestase, com o intuito de favorecer o fluxo biliar.

As alterações na vesícula biliar, que tendem a ocorrer com o aumento da idade, incluem a litíase e microvesícula.

No intestino, a CFTR é o único canal de cloro na maioria das regiões¹. Sua disfunção acarreta diminuição da secreção de água para o lúmen intestinal, favorecendo o acúmulo de conteúdo intestinal espesso, que pode ocasionalmente levar a obstrução. A obstrução intestinal pode manifestar-se ao nascimento, na forma de íleo meconial, que ocorre em 20% dos recém nascidos com FC^{2,4}. O íleo meconial tem grande associação com a presença de insuficiência pancreática, ocorrendo nos pacientes que apresentam mutação graves no gene da CFTR¹.

Em adolescentes e adultos, pode ocorrer a síndrome da obstrução intestinal distal (SOID). A SOID é uma forma crônica, recorrente de obstrução intestinal parcial ou total distal, que ocorre devido à aderência de conteúdo intestinal espesso na mucosa do íleo terminal e cólon proximal. Sua prevalência é de aproximadamente 18%⁴. Os indivíduos geralmente apresentam quadros episódicos recorrentes de dor abdominal, normalmente localizada na fossa ilíaca direita, associada a presença de massa palpável^{1,4}.

Outras alterações intestinais encontradas nos portadores de FC incluem a constipação intestinal crônica, intussuscepção intestinal e prolapso retal¹.

A CFTR encontra-se também na mucosa duodenal e tem a função de secretar HCO_3^- . A secreção duodenal de HCO_3^- , tanto basal, quanto pós estímulo, é fortemente dependente da

CFTR^{2,12}. Os portadores de FC apresentam o pH duodenal pós-prandial mais baixo, quando comparados com indivíduos controles¹².

Os portadores de FC apresentam incidência aumentada de neoplasias malignas do trato gastrointestinal e esse maior risco pode ter associação com a perda da função da CFTR^{2,4}. As neoplasias geralmente surgem a partir da terceira década de vida².

Outras alterações gastrointestinais que podem ocorrer nos portadores de FC e não estão diretamente relacionadas com a disfunção da CFTR são doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) e colopatia fibrosante. A DRGE é frequente nos portadores de FC^{2,4}. Sua etiologia é multifatorial, tendo como fatores predisponentes a gravidade da disfunção pulmonar, a fisioterapia respiratória com manobras que aumentam a pressão intra-abdominal e o relaxamento do esfíncter esofágico inferior induzido pelo uso de drogas. A colopatia fibrosante é caracterizada por uma fibrose concêntrica do cólon, predominantemente de sua porção proximal, que pode levar à obstrução intestinal^{1,2}. A colopatia parece ser uma complicação do uso de altas doses de enzimas pancreáticas¹.

1.3 ÚLCERA DUODENAL E *HELICOBACTER PYLORI*

A úlcera péptica era considerada uma doença de etiologia desconhecida até a identificação e isolamento do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) por Marshall e Warren¹³, em 1983. A partir de então, ocorreram avanços significativos no conhecimento dessa doença. Inicialmente, atribuíam-se o desenvolvimento de ulcerações a um desequilíbrio entre fatores agressivos e defensivos da mucosa gástrica e duodenal. As alterações desses mecanismos são ainda consideradas importantes, mas, inquestionavelmente, a infecção por *H. pylori* é o agente etiológico mais comum, responsável por 95% das ulcerações gastroduodenais¹⁴.

A prevalência da infecção por *H. pylori* é determinada pelas condições de higiene da comunidade. Estudos sorológicos evidenciam que, nos países em desenvolvimento, a maioria dos indivíduos está infectada e que a infecção é adquirida na infância¹⁴. No Brasil, estudo realizado por Zaterka e colaboradores¹⁵, em doadores de sangue assintomáticos em São Paulo, evidenciou uma prevalência de 66,5% de infecção, sendo maior na população não-branca. Houve associação com o aumento da idade, nível sócio-econômico mais baixo e condições sanitárias precárias durante a infância. Em Belo Horizonte, no início da década de 90, a

prevalência da infecção em indivíduos adultos variava de 40 a 80%, dependendo diretamente do nível socioeconômico¹⁶.

O *H. pylori*, que é adquirido por via oral, penetra na camada de muco gástrico e se multiplica em contato íntimo com as células epiteliais do estômago. A presença da bactéria evoca uma resposta imune local e sistêmica, incapaz, entretanto, de promover sua erradicação. Assim, uma vez adquirida, a infecção persiste indefinidamente, sendo raramente eliminada espontaneamente ou por uso de antimicrobianos para outras finalidades¹⁷.

Nas úlceras pépticas duodenais, a colonização bacteriana e a gastrite associada predominam no antro. A atividade inflamatória produz citocinas, como o fator de necrose tumoral e interleucina-8, que agem alterando a liberação de somatostatina e gastrina pelas células D e G. Em associação, a alta concentração de amônia resultante da ação da urease produzida pela bactéria reduz a sensibilidade das células D antrais ao ácido, reduzindo o efeito inibitório sobre a liberação de gastrina¹⁸. Como conseqüência, há uma hipersecreção de ácido pela mucosa gástrica. A infecção também está associada a redução na secreção de bicarbonato duodenal¹⁹. Esses dois fatores associados são um estímulo para o desenvolvimento de metaplasia gástrica no duodeno. O *H. pylori* coloniza essas áreas metaplásicas no duodeno, promovendo inflamação, levando à duodenite e eventualmente à úlcera²⁰.

1.4 ÚLCERA DUODENAL E BICARBONATO DUODENAL

O HCO_3^- duodenal – secretado pelas células da mucosa duodenal e pelo pâncreas – é responsável pela neutralização do conteúdo ácido proveniente da refeição que deixa o estômago, sendo considerado um dos mais importantes mecanismos de defesa duodenal contra a ulceração. A redução do HCO_3^- faz parte da fisiopatologia da úlcera duodenal em portadores de afecções que cursam com essa anormalidade, como por exemplo, a pancreatite crônica e o hábito de fumar.

Na pancreatite crônica, o pH duodenal pode atingir valores inferiores a 4, noventa minutos após as refeições^{21,22}. Diferentes estudos têm demonstrado uma prevalência de úlcera duodenal em portadores de pancreatite crônica entre 12% e 27%. Estudo desenvolvido em Minas Gerais observou prevalência de 12,6% de úlcera duodenal em 119 pacientes portadores de pancreatite crônica alcoólica²³. Além do comprometimento da barreira alcalina duodenal,

estudos têm demonstrado que a úlcera duodenal na pancreatite crônica ocorre principalmente na presença de infecção por *H. pylori*^{23,24}. Nesse mesmo estudo mineiro, a prevalência de *H. pylori* nos portadores de pancreatite crônica e úlcera duodenal foi de 93,3%, comparada aos 59,6% observados nos portadores de pancreatite crônica sem úlcera duodenal, e 61,1% observada no grupo-controle de portadores de dispepsia funcional. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a prevalência de *H. pylori* em ulcerosos portadores de pancreatite crônica e nos portadores de úlcera duodenal sem pancreatite crônica²³.

O tabagismo crônico também tem sido associado ao aumento da prevalência de úlcera péptica mediada pela redução de HCO_3^- duodenal²⁵. Estudo de meta-análise japonês atribuiu ao tabagismo até 23% dos casos de úlcera péptica²⁶. Embora o exato papel do tabagismo no desenvolvimento da ulceração péptica permaneça obscuro, diferentes estudos têm demonstrado que a recidiva da úlcera duodenal, após a erradicação de *H. pylori*, só ocorre caso haja recorrência da infecção, sendo independente da manutenção do tabagismo. Dessa forma, uma vez erradicado *H. pylori* em pacientes com úlcera duodenal, o hábito de fumar não possui efeito na cicatrização da úlcera nem em sua recidiva, sugerindo que o tabagismo não constitui causa essencial de ulceração duodenal²⁷⁻³⁰.

1.5 PARADOXO DA FIBROSE CÍSTICA

Na FC, a secreção de HCO_3^- tanto pancreático, quanto duodenal estão reduzidas, sendo o pH duodenal inferior àquele observado em indivíduos normais^{12,31}. Escassos estudos de prevalência em portadores de FC mostram taxas normais, ou mesmo reduzidas, de doença ulcerosa nesta população, sendo esse fenômeno denominado “paradoxo da fibrose cística”^{32,33}. Autores norte-americanos têm postulado, por meio de experimentos em ratos anestesiados, que alterações da secreção de HCO_3^- duodenal podem proteger os portadores de FC da doença ulcerosa duodenal. Sendo a CFTR necessária para a secreção de HCO_3^- duodenal através da membrana apical das células mucosas, sua disfunção acarretaria uma retenção de bicarbonato intracelular, protegendo o citoplasma de acidificação irreversível durante o contato com soluções ácidas, justificando, assim, a reduzida prevalência de úlcera duodenal nesta população^{34,35}.

Não existem estudos clínicos avaliando a presença de infecção por *H. pylori*, as alterações morfológicas na mucosa gastroduodenal e a presença de úlcera duodenal em portadores de FC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MODOLELL, I.; GUARNER, L.; MALAGELADA, J.R. Digestive system involvement in cystic fibrosis. **Pancreatology**, v.2, n.1, p.12-6. 2002.
2. WHITCOMB, D. C. Hereditary, Familial, and Genetic Disorders of the Pancreas and Pancreatic Disorders in Childhood. In: Feldman, M.; Friedman, L.S.; Brandt, L.J. (Ed.). **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. Philadelphia: Saunders Elsevier, v.1, 2006, p.1203-1240
3. VERGARA, A. A. *et al.* Fibrose Cística. In: Guimarães, E.V. (Ed.). **Fibrose Cística: Protocolo Clínico do Centro de Referência do Estado de Minas Gerais**. Belo Horizonte: Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais, v.1, 2008, p.17-20
4. WILSCHANSKI, M.; DURIE, P. R. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. **Gut**, v.56, n.8, Aug, p.1153-63. 2007.
5. GRAY, M. A. *et al.* Functional interactions of HCO₃⁻ with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. **JOP**, v.2, n.4 Suppl, Jul, p.207-11. 2001.
6. DAVIS, P. B. Cystic fibrosis since 1938. **Am J Respir Crit Care Med**, v.173, n.5, Mar 1, p.475-82. 2006.
7. MODOLELL, I. *et al.* Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. **Pancreas**, v.22, n.4, May, p.395-9. 2001.
8. YANKASKAS, J. R. *et al.* Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. **Chest**, v.125, n.1 Suppl, Jan, p.1S-39S. 2004.
9. ELBORN, J. S.; SHALE, D.J.; BRITTON, J.R. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. **Thorax**, v.46, n.12, Dec, p.881-5. 1991.
10. FARRELL, P. M. *et al.* Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. **J Pediatr**, v.153, n.2, Aug, p.S4-S14. 2008.
11. COLOMBO, C. Liver disease in cystic fibrosis. **Curr Opin Pulm Med**, v.13, n.6, Nov, p.529-36. 2007.
12. PRATHA, V. S. *et al.* Identification of transport abnormalities in duodenal mucosa and duodenal enterocytes from patients with cystic fibrosis. **Gastroenterology**, v.118, n.6, Jun, p.1051-60. 2000.
13. MARSHALL, B. J.; WARREN, J. R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet**, v.1, n.8390, Jun 16, p.1311-5. 1984.
14. COELHO, L. G. V.; CASTRO, L. P. Infecção por *Helicobacter pylori*. In: Coelho, L. G. V. e Castro, L. P. (Ed.). **Gastroenterologia**. Belo Horizonte: Medsi, v.1, 2004, p.75-113
15. ZATERKA, S. *et al.* Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. **Helicobacter**, v.12, n.1, Feb, p.82-8. 2007.

16. COELHO, L. G. V.; CASTRO, L. P. Helicobacter pylori: uma década. In: Castro, L. P.; Savassi-Rocha, P. R.; Carvalho, D. G. (Ed.). **Tópicos em Gastroenterologia 3**. Rio de Janeiro: Medsi, v.1, 1992, p.511-532
17. WINDSOR, H. M.; O'ROURKE, J. Bacteriology and taxonomy of Helicobacter pylori. **Gastroenterol Clin North Am**, v.29, n.3, Sep, p.633-48. 2000.
18. EL-OMAR, E. M. *et al.* Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. **Gastroenterology**, v.109, n.3, Sep, p.681-91. 1995.
19. HOGAN, D. L. *et al.* Duodenal bicarbonate secretion: eradication of Helicobacter pylori and duodenal structure and function in humans. **Gastroenterology**, v.110, n.3, Mar, p.705-16. 1996.
20. COELHO, L. G. V.; CASTRO, L.P.; RODRIGUES, M.A.G. Úlcera gastroduodenal. In: Coelho, L. G. V.; Castro, L. P. (Ed.). **Gastroenterologia**. Rio de Janeiro: Medsi, v.1, 2004, p.829-854
21. DIMAGNO, E. P. *et al.* Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules. **N Engl J Med**, v.296, n.23, Jun 9, p.1318-22. 1977.
22. DUTTA, S. K.; RUSSEL, R.M.; IBER, F. L. Influence of exocrine pancreatic insufficiency on the intraluminal pH of the proximal small intestine. **Dig Dis Sci**, v.24, n.7, Jul, p.529-34. 1979.
23. LUCCA, F. A. *et al.* Alcoholic Chronic Pancreatitis, duodenal ulcer and H. Pylori Infection. **Helicobacter**, v.9, n.5, p.512. 2004.
24. NIEMANN, T. *et al.* Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. **Scand J Gastroenterol**, v.32, n.12, Dec, p.1201-3. 1997.
25. AINSWORTH, M. A. *et al.* Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. **Ann Intern Med**, v.119, n.9, Nov 1, p.882-6. 1993.
26. KURATA, J. H.; NOGAWA, A. N. Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. **J Clin Gastroenterol**, v.24, n.1, Jan, p.2-17. 1997.
27. BARDHAN, K. D. *et al.* Effects of smoking on cure of Helicobacter pylori infection and duodenal ulcer recurrence in patients treated with clarithromycin and omeprazole. **Helicobacter**, v.2, n.1, Mar, p.27-31. 1997.
28. BORODY, T. J. *et al.* Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after Helicobacter pylori eradication. **Am J Gastroenterol**, v.87, n.10, Oct, p.1390-3. 1992.
29. CHAN, F. K. *et al.* Does smoking predispose to peptic ulcer relapse after eradication of Helicobacter pylori? **Am J Gastroenterol**, v.92, n.3, Mar, p.442-5. 1997.
30. MARSHALL, B. J. *et al.* Prospective double-blind trial of duodenal ulcer relapse after eradication of Campylobacter pylori. **Lancet**, v.2, n.8626-8627, Dec 24-31, p.1437-42. 1988.

31. BARRACLOUGH, M.; TAYLOR, C. J. Twenty-four hour ambulatory gastric and duodenal pH profiles in cystic fibrosis: effect of duodenal hyperacidity on pancreatic enzyme function and fat absorption. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.23, n.1, Jul, p.45-50. 1996.
32. ROSENSTEIN, B. J.; PERMAN, J. A.; KRAMER, S. S. Peptic ulcer disease in cystic fibrosis: an unusual occurrence in black adolescents. **Am J Dis Child**, v.140, n.10, Oct, p.966-9. 1986.
33. STERN, R. C. Cystic Fibrosis and the gastrointestinal tract. In: Davis, P. B. (Ed.). **Cystic Fibrosis** New York: Marcel Dekker, 1993, p.401-434
34. AKIBA, Y. *et al.* A novel small molecule CFTR inhibitor attenuates HCO₃⁻ secretion and duodenal ulcer formation in rats. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v.289, n.4, Oct, p.G753-9. 2005.
35. KAUNITZ, J. D.; AKIBA, Y. Duodenal intracellular bicarbonate and the 'CF paradox'. **JOP**, v.2, n.4 Suppl, Jul, p.268-73. 2001.

2 OBJETIVOS

Determinar a prevalência da infecção por *H. pylori* em portadores de FC.

Avaliar os achados clínicos, secretórios, endoscópicos e histológicos da mucosa gastroduodenal em portadores de FC.

3 ARTIGO

PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA E AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS DA MUCOSA GASTRODUODENAL

3.1 INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma das doenças genéticas recessivas mais comuns na população branca, com uma incidência estimada de 1 para 2500-3000 nascidos vivos^{1,2}. É causada por uma mutação no gene regulador de condutância transmembrana, localizado no cromossoma 7, com mais de 1300 mutações já descritas. Entre elas, a mutação mais prevalente, conhecida como $\Delta F508$, está presente em aproximadamente 70% dos casos^{3,4}. Essa mutação condiciona disfunção na proteína transmembrana, conhecida como fator regulador de condutância transmembrana (CFTR). A CFTR funciona como canal de cloro dependente do AMP cíclico e também transporta outros ânions fisiologicamente importantes, como o bicarbonato (HCO_3^-) e glutationa^{4,5}, estando localizada na membrana apical das células epiteliais absorptivas e secretórias das vias aéreas, pâncreas, fígado, intestino, glândulas sudoríparas e ducto deferente. Sua disfunção resulta na alteração do componente iônico das secreções, que se tornam mais espessas e concentradas, obstruindo os ductos e glândulas, comprometendo suas propriedades fisiológicas e bioquímicas⁴.

O espectro de manifestações clínicas da FC é muito variado. O fenótipo clássico inclui insuficiência pancreática, disfunção das glândulas sudoríparas, alterações pulmonares e íleo meconial, sendo os pacientes identificados no primeiro ano de vida^{1,6}. Nos indivíduos mais velhos as manifestações iniciais geralmente incluem as alterações pulmonares, pólipos nasais, azoospermia obstrutiva, pancreatite crônica, pancreatite aguda recorrente, alterações hepáticas, obstrução intestinal e diabetes relacionado a FC^{7,8}.

O pâncreas é afetado em praticamente todos os portadores de FC. A CFTR encontra-se na membrana apical das células epiteliais dos ductos proximais e permite a entrada de ânions e fluidos no lúmen ductal. Sua disfunção altera o fluxo transmembrana de cloro e HCO_3^- , acarretando diminuição da quantidade de água e HCO_3^- na secreção pancreática e aumento da concentração protéica, tornando-a viscosa e favorecendo sua impactação nos ductos

pancreáticos. Como consequência, ocorre obstrução dos ductos pancreáticos, inflamação crônica e atrofia^{3,4}. Todos os portadores de FC apresentam redução da secreção pancreática de HCO_3^- em resposta ao estímulo com secretina e a insuficiência pancreática está presente em 85% dos pacientes³. A CFTR também se encontra na mucosa duodenal. A secreção duodenal de HCO_3^- , tanto basal, quanto pós estímulo, é fortemente dependente da CFTR^{2,9}. Os portadores de FC, quando comparados com indivíduos controles, apresentam o pH duodenal pós-prandial 1-2 unidades mais baixo⁹.

A secreção de bicarbonato, neutralizando o ácido na camada de muco duodenal, constitui um dos principais mecanismos de defesa duodenal¹⁰. A redução da secreção de HCO_3^- duodenal tem sido associada ao desenvolvimento de úlcera duodenal em situações onde esse fenômeno é descrito, como, por exemplo, na pancreatite crônica e no tabagismo^{11,12}. Vale salientar que, embora a redução do HCO_3^- duodenal e o aumento da prevalência de úlcera duodenal estejam bem estabelecidos na pancreatite crônica, estudos têm demonstrado que a ocorrência de ulceração duodenal na pancreatite crônica depende também da presença da infecção por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)^{13,14}.

Na FC, a secreção de HCO_3^- tanto pancreático quanto duodenal estão reduzidas, sendo o pH duodenal inferior àquele observado em indivíduos normais^{9,15}. Escassos estudos de prevalência de úlcera péptica nessa população mostram uma prevalência normal ou mesmo reduzida de úlcera péptica, fenômeno conhecido como o “paradoxo da fibrose cística”^{16,17}. Na tentativa de explicar esse fenômeno, fisiologistas estadunidenses^{18,19} realizaram uma série de experimentos em ratos, observando que, na mucosa duodenal, o HCO_3^- impedido de ser secretado para luz duodenal, devido à deficiência da CFTR, protegeria o citoplasma celular da acidificação irreversível.

O *H. pylori* é hoje considerado o principal agente etiológico da doença ulcerosa duodenal, encontrado em cerca de 90% dos casos em todo o mundo^{20,21}. Existem poucos estudos na literatura sobre a prevalência do *H. pylori* em portadores de FC e os resultados são controversos²²⁻²⁵.

O objetivo do presente estudo é determinar a prevalência da infecção por *H. pylori* em portadores de FC e avaliar os achados clínicos, secretórios, endoscópicos e histológicos da mucosa gastroduodenal nessa população.

3.2 PACIENTES E MÉTODOS

3.2.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Os pacientes foram selecionados no Ambulatório de Fibrose Cística de Adultos do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Para inclusão no estudo, os pacientes tinham que ter idade igual ou superior a 18 anos e ter o diagnóstico de FC estabelecido pela presença de um ou mais sinais e/ou sintomas característicos da doença, além de confirmação pelo teste do suor com concentração aumentada de cloro ($> 60\text{mmol/L}$), conforme preconizado pelo consenso da Fundação de Fibrose Cística¹. Pacientes impossibilitados de suspender o uso de antibiótico oral e/ou venoso e inibidor de bomba de prótons por, no mínimo 30 dias e 10 dias, respectivamente, antes da realização do teste respiratório com uréia marcada com carbono 13 (^{13}C -uréia) e endoscopia digestiva alta foram excluídos do estudo.

Os pacientes incluídos no estudo submeteram-se ao teste respiratório com ^{13}C -uréia e teste sorológico para detecção de infecção por *H. pylori*, e foram convidados a realizar endoscopia digestiva alta. Participantes com insuficiência pulmonar grave, definida pela necessidade de uso de oxigênio suplementar, hipercarbica ($\text{pCO}_2 > 45\text{mmHg}$) e com volume expiratório forçado em 1 segundo (VEF1) abaixo de 30% do valor previsto não foram submetidos a endoscopia digestiva alta, devido ao risco de complicações relacionadas à sedação.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e todos os participantes consentiram em participar, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo clínico transversal, descritivo, de prevalência da infecção por *H. pylori* em grupo de pacientes adultos portadores de FC. Amostra de pacientes foi de conveniência com seleção consecutiva.

3.2.3 AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES

Uma ficha clínica de cada paciente foi preenchida, com informações extraídas através de entrevista e do prontuário médico. Os seguintes dados foram registrados: idade, idade ao diagnóstico, funções pulmonar, hepática e pancreática, uso crônico de antibióticos inalatórios e/ou uso crônico de azitromicina, ciclos de antibiótico oral e/ou venoso nos últimos 12 meses, sintomas gastrointestinais, uso regular de inibidor de bomba de prótons, realização prévia de endoscopia digestiva alta e tratamento prévio para *H. pylori*.

3.2.4 DETECÇÃO DA INFECÇÃO POR *H. PYLORI*

a) Teste respiratório com ¹³C-uréia

Após jejum noturno de 8 horas, o teste respiratório foi realizado administrando-se uma refeição cítrica, composta de 75mg de ¹³C-uréia dissolvida em 200 ml de suco de laranja, sem adição de água ou açúcar. Amostras de ar expirado foram coletadas em balões apropriados, sendo uma delas antes da ingestão do suco, para determinação do valor basal, e outra após 30 minutos da ingestão. As amostras foram analisadas por espectrometria infravermelho (IRIS DOC, Wagner Analysen-Technik, Bremen, Alemanha). Os resultados foram expressos como *delta over baseline* por mil (DOB ‰). Foram considerados positivos valores acima de 4‰, de acordo com validação prévia em nossa população²⁶.

b) Teste sorológico

No mesmo dia da realização do teste respiratório com ¹³C-uréia, os pacientes foram submetidos a punção venosa com retirada de 15ml de sangue. O soro foi separado por centrifugação, dividido em alíquotas e refrigerado a -20° C até análise.

A sorologia foi realizada através de um kit comercial de imunoblotting, Helicoblot 2.1 (Genelabs Diagnostics, Cingapura, Cingapura). O Helicoblot 2.1 é um teste qualitativo usado para detecção de anticorpos IgG específicos para diferentes antígenos do *H. pylori* no soro humano. Expressa os seguintes antígenos do *H. pylori*: 116kD (*cagA*), 89kD (*vacA*), 37kD, 35kD, 30kD (*ureA*) e 19,5kD, além de também possuir um marcador de infecção atual. A técnica de imunoblot é o padrão ouro dos testes sorológicos e o Helicoblot é, provavelmente, um dos mais estudados²⁷. O teste foi realizado de acordo com as instruções do fabricante e foi considerado positivo pela expressão dos seguintes antígenos: 116kD (*cagA*) com uma ou mais

das bandas seguintes: 89kD (*vacA*), 37kD, 35kD, 30kD (*ureA*) junto com 19,5kD ou com o marcador de infecção atual; presença de qualquer uma das bandas de 89kD, 37kD ou 35kD; presença de ambas as bandas de 30kD e 19,5kD. Os resultados foram analisados sem conhecimento da identidade das amostras.

Presença de infecção pelo *H. pylori* (passada ou ativa) foi determinada pela positividade do teste sorológico. Presença de infecção ativa pelo *H. pylori* foi determinada pela positividade do teste respiratório ou pela identificação de bactérias na mucosa gástrica através do exame histológico.

3.2.5 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA E MEDIDA DO PH INTRAGÁSTRICO

Para realização da endoscopia digestiva alta foi necessário jejum de pelo menos 8 horas. O exame foi realizado sob sedação venosa com administração de 2,5mg de midazolam, 33,3mg de meperidina e com monitorização cardiorrespiratória através da oximetria de pulso. O aparelho utilizado para a realização dos exames foi o viedeoendoscópio Fujinon 530 (Fujinon, Japão). Os achados endoscópicos foram reportados de acordo com a Classificação de Sydney²⁸.

Foram realizadas biópsias gástricas de antro (02) e corpo (02), sendo uma da grande curvatura e uma da pequena curvatura, bulbo (02) e segunda porção duodenal (02).

Em todos os pacientes submetidos a endoscopia digestiva alta foi realizada medida do pH intragástrico. Foi utilizado um equipamento convencional de pHmetria (Sigma instrumentos LTDA- Belo Horizonte, Brasil). Após calibração em solução tampão de pH 7,01 e 1,01, o cateter de pH era introduzido através do canal de trabalho do endoscópio e posicionado em contato com lago de secreção gástrica. Foram registradas três medidas em intervalos de 30 segundos e o valor final foi obtido pela média desses valores.

3.2.6 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

As biópsias do corpo e antro foram coradas por hematoxilina e eosina para avaliação histológica e por Giemsa para identificação do *H. pylori*. Os achados histológicos da mucosa gástrica foram reportados de acordo com a classificação de Sydney atualizada²⁹.

As biópsias do bulbo e segunda porção duodenal foram coradas por hematoxilina e eosina para avaliação histológica. As biópsias do bulbo também foram coradas por Alcian Blue associado com ácido periódico de Schiff (PAS) para melhor identificação de metaplasia gástrica. Os achados histológicos foram reportados de acordo com a classificação proposta por Genta e colaboradores³⁰, como se segue: duodenite é diagnosticada quando neutrófilos polimorfonucleares são detectados no epitélio duodenal, ou seja, presença de inflamação ativa; “duodenopatia péptica” traduz a presença de metaplasia gástrica, facilmente confirmada pela coloração PAS/Alcian Blue, sem inflamação ativa e “duodenite péptica” refere-se a presença de metaplasia gástrica e inflamação ativa. Metaplasia gástrica foi graduada semiquantitativamente em leve, moderada e intensa. A presença de no mínimo três células cilíndricas, PAS positivas justapostas, caracterizava a metaplasia gástrica leve. Metaplasia gástrica moderada era reconhecida pela presença de áreas focais freqüentes de metaplasia e a forma intensa pela identificação de extensas áreas metaplásicas.

Quando havia diferença da atividade de inflamação entre o antro e o corpo e entre o bulbo e segunda porção duodenal, o grau de atividade considerado foi aquele da área mais comprometida. Quando a atividade de inflamação variava entre diferentes biópsias do mesmo local o grau predominante foi o considerado.

Todas as colorações histológicas foram realizadas seguindo as técnicas clássicas e padronizadas e foram analisadas por um patologista gastrointestinal que desconhecia identidade, informações clínicas e endoscópicas das amostras.

3.2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando técnicas de estatística descritiva (tabelas e porcentagens), bem como o teste exato de Fisher e o teste t-Student, ambos com 5% de significância. O teste exato de Fisher foi utilizado para verificar uma possível associação entre variáveis qualitativas e o teste t-Student foi utilizado para comparar o pH intragástrico em relação à presença ou ausência de duodenite péptica. Os *softwares* utilizados foram o Microsoft Excel, para a montagem do banco de dados, e o Minitab 16, para a análise estatística.

3.3 RESULTADOS

3.3.1 CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DOS PACIENTES

Os participantes foram incluídos no estudo entre setembro de 2009 e julho de 2010. Quarenta e oito pacientes eram atendidos periodicamente no Ambulatório de Fibrose Cística de Adultos do Hospital das Clínicas da UFMG. Sete pacientes não tinham o diagnóstico confirmado de FC de acordo com o consenso da Fundação de Fibrose Cística, seis não consentiram em participar do estudo, um faleceu antes da realização dos exames e dois não foram capazes de permanecer trinta dias sem o uso de antibiótico oral para a realização dos exames. Portanto, trinta e dois pacientes constituíram a casuística do estudo. As características demográficas e clínicas dos participantes estão resumidas na tabela 1.

Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos 32 portadores de fibrose cística incluídos no estudo

Características	n (%)
Homens	15 (46,9)
Mulheres	17 (53,1)
Idade média (min.-max.)	29,3 (18-77)
Idade ao diagnóstico de FC [◇]	
< 18 anos	20 (62,5)
> 18 anos	12(37,5)
Comprometimento pulmonar [†]	
Ausente	4 (12,5)
Leve	13 (40,6)
Moderado	7 (21,9)
Grave	7 (21,9)
Insuficiência pancreática	22 (68,7)
Comprometimento hepático [∞]	6 (18,7)
Uso crônico de antibiótico inalatório	16 (50,0)
Uso crônico de azitromicina	16 (50,0)
Ciclos de ATB oral / venoso últimos 12 meses	
Média	2,2
Nenhum	9 (28,3)
1-2 vezes	12 (37,5)
3-4 vezes	5 (15,6)
5 ou mais vezes	6 (18,8)
Uso crônico de IBP [£]	6 (18,7)
EDA [€] prévia	15 (46,7)
Tratamento <i>H. pylori</i> prévio	
Sim	3 (9,4)
Não	22 (68,7)
Desconhece	7 (21,9)
Queixas de sintomas relacionados ao TGI [®]	23 (71,9)

Nota: [◇] FC: Fibrose cística

[†] Comprometimento pulmonar leve: volume expiratório forçado em 1s (VEF1) > 60% do valor previsto, moderado: VEF1 59-40% e grave: VEF1 < 39%

[∞] Presença de cirrose ou em terapia com ácidos biliares via oral

[£] IBP: inibidor de bomba de prótons [€] EDA: Endoscopia digestiva alta [®]TGI: trato gastrointestinal

Vinte e três pacientes (71,9%) apresentavam sintomas relacionados ao trato gastrointestinal. O sintoma predominante foi azia (15/23, 65,2%), sendo que a maioria dos pacientes (16/23, 69,6%) relatava mais de um sintoma. Os principais sintomas e suas respectivas frequências acham-se listados na tabela 2.

Tabela 2 – Principais sintomas gastrointestinais e respectivas frequências observadas nos 23 pacientes sintomáticos portadores de fibrose cística

Sintoma	<i>n</i>	(%)
Azia	15	65,2
Dor epigástrica	9	39,1
Empachamento	8	34,8
Flatulência	8	34,8
Distensão abidominal	8	34,8
Náusea	5	21,7
Dor abdominal	3	13,0
Diarréia	2	8,7
Constipação	1	4,3
Plenitude pós-prandial	1	4,3

3.3.2 DETECÇÃO DA INFECÇÃO POR *H. PYLORI*

a) Teste respiratório com 13C-uréia

Os trinta e dois pacientes incluídos no estudo foram submetidos ao teste respiratório com 13C-uréia. O teste respiratório com 13C-uréia foi positivo em sete (21,9%) deles.

Metade dos pacientes (16/32) estava em uso crônico de antibiótico inalatório. Não houve associação significativa ao se comparar o grupo de pacientes em uso de antibiótico inalatório com aquele sem a medicação, em relação ao resultado do teste respiratório com 13C-uréia ($p=0,39$). Entre os pacientes em uso de antibiótico inalatório, nove pacientes suspenderam o uso trinta dias antes do teste respiratório com 13C-uréia e sete deles realizaram o exame em vigência do uso da medicação. O uso de antibiótico inalatório durante a realização do teste respiratório com 13C-uréia também não interferiu nos resultados dos exames ($p=0,30$).

Metades dos pacientes (16/32) incluídos no estudo faziam uso crônico de azitromicina, entretanto não houve associação significativa entre o uso crônico desse antibiótico e o resultado do teste respiratório ($p=1,00$).

Ao analisarmos o uso de antibiótico oral e/ou venoso nos últimos 12 meses também não evidenciamos associação estatisticamente significativa entre o número de ciclos de emprego de antibiótico nos últimos 12 meses e o resultado de teste respiratório ($p=0,78$).

b) Teste sorológico

Os trinta e dois pacientes incluídos no estudo foram submetidos ao teste sorológico Helicoblot 2.1, entretanto em quatro amostras o resultado foi inconclusivo, devido a dificuldade de leitura das bandas. Nas vinte e oito amostras analisadas, dezenove (67,8%) foram positivas para a presença de infecção por *H. pylori*.

As bandas de 61kD e 58kD apresentaram positividade na maioria dos exames, 27/28 e 24/28 respectivamente. A positividade para o antígeno cagA foi de 57,1% (16/28) e para o antígeno vacA foi de 53,6% (15/28). A figura 1 apresenta os resultados positivos do teste sorológico em 19 pacientes e a figura 2 os resultados negativos do teste sorológico em 9 pacientes.

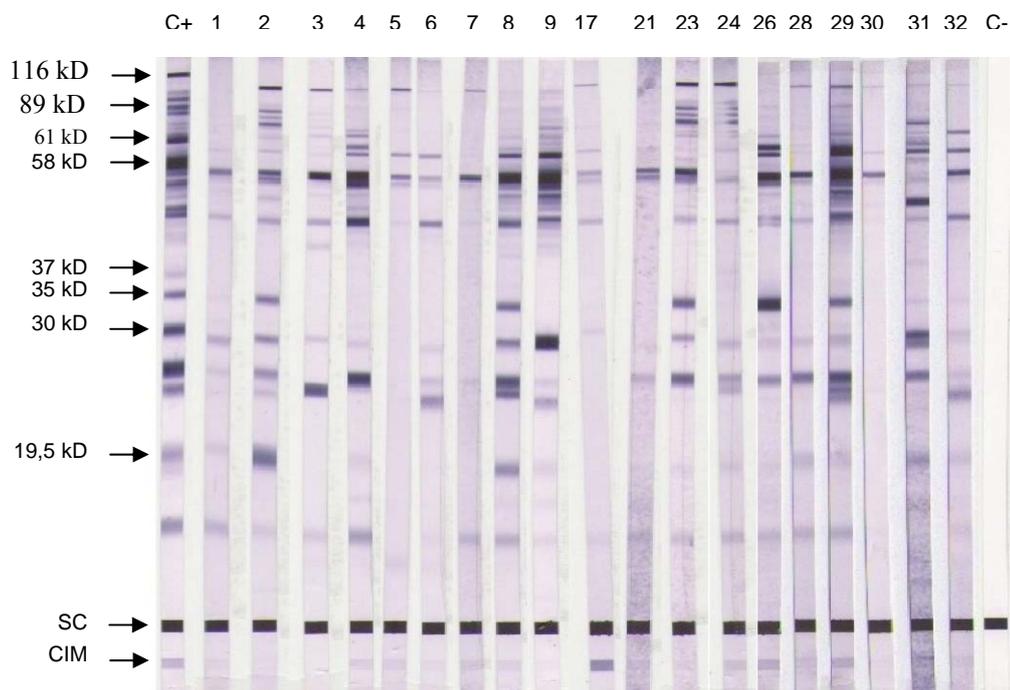


Figura 1 – Resultados positivos do teste sorológico em 19 pacientes portadores de fibrose cística

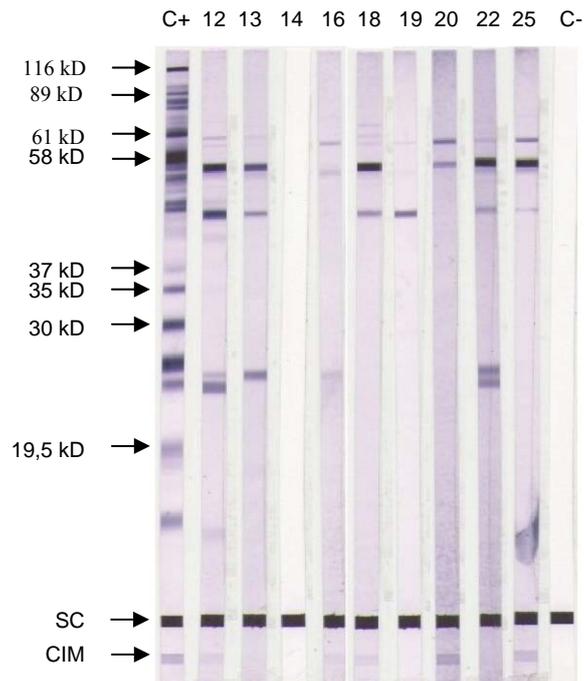


Figura 2 – Resultados negativos do teste sorológico em 9 pacientes portadores de fibrose cística

Entre os sete pacientes que apresentaram teste respiratório com ^{13}C -uréia positivo, seis também apresentaram teste sorológico positivo, e em um paciente o teste sorológico foi considerado inconclusivo.

3.3.3 ENDOSCOPIA DIGESTIVA ALTA E MEDIDA DO PH INTRAGÁSTRICO

A endoscopia digestiva alta foi realizada em vinte pacientes. Nove pacientes se recusaram a se submeter ao exame e outros três pacientes, devido à presença de insuficiência pulmonar grave, não foram examinados. Foram realizadas biópsias em dezoito pacientes, já que dois pacientes apresentavam distúrbio de coagulação.

Os achados endoscópicos encontram-se na tabela 3.

Tabela 3 – Achados endoscópicos no esôfago, estômago e duodeno em 20 pacientes portadores de fibrose cística

	<i>n</i>	(%)
Esôfago		
Normal	13	(65)
Varizes de esôfago	2	(10)
Hérnia hiatal	4	(20)
Esofagite erosiva	4	(20)
Esôfago de Barrett	1	(5)
Estômago		
Normal	9	(45)
Gastrite antral	9	(45)
Gastropatia da hipertensão portal	2	(10)
Duodeno		
Normal	15	(75)
Duodenite erosiva	3	(15)
Cicatriz de úlcera	2	(10)

A medida de pH intragástrico foi realizada em dezenove pacientes. Em um paciente a medida não pode ser realizada devido a falha do equipamento no dia do exame. A média do pH intragástrico foi de 1,89 (desvio-padrão: 0,51, min-max: 1,19-2,87).

3.3.4 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA

Na avaliação histológica da mucosa gástrica com coloração por hematoxilina e eosina, 66,7% (12/18) dos pacientes apresentavam mucosa gástrica normal, 11,1% (2/18) apresentavam gastrite crônica não ativa e em 22,2% (4/18) haviam achados compatíveis com gastrite crônica ativa (dois com gastrite crônica ativa leve e dois com gastrite crônica ativa moderada).

Dentre os pacientes com mucosa gástrica normal, 58,3% (7/12) apresentaram teste sorológico positivo, 25% (3/12) tiveram resultado negativo e em 16,7% (2/12) o resultado foi

inconclusivo. Todos os pacientes com estômago normal apresentaram teste respiratório com ^{13}C -uréia negativo.

Todos os pacientes com gastrite crônica ativa apresentaram teste respiratório com ^{13}C -uréia e teste sorológico positivos.

Na avaliação histológica da mucosa gástrica corada com Giemsa, 22,2% (4/18) dos pacientes apresentavam infecção por *H. pylori*, todos com densidade de infecção leve. Os quatro pacientes com infecção por *H. pylori* à histologia apresentavam teste respiratório com ^{13}C -uréia e teste sorológico positivos.

O estudo histológico da mucosa duodenal evidenciou que 94,5% (17/18) dos pacientes apresentavam inflamação ativa, sendo que em 66,7% (12/18) deles foi identificada duodenite péptica e em 27,8% (5/18) duodenite. Um paciente (5,5%) apresentava mucosa duodenal normal.

Avaliação semiquantitativa da metaplasia gástrica nos pacientes com duodenite péptica evidenciou que 66,7% (8/12) dos pacientes apresentavam metaplasia gástrica leve, 16,7% (2/12) deles metaplasia gástrica moderada e 16,7% (2/12) metaplasia gástrica intensa (Figura 3).

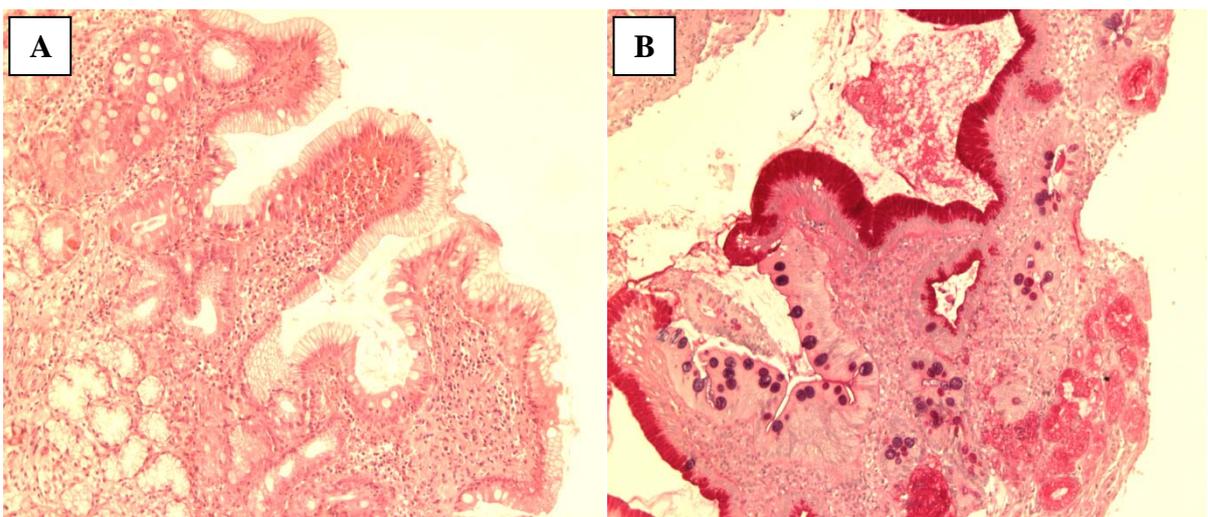


Figura 3 – Fotomicrografia da mucosa bulbar duodenal de um paciente portador de fibrose cística com presença de extensas áreas de metaplasia gástrica. A- Coloração HE – 100X e B- Coloração PAS/Alcian Blue – 100X

Ao compararmos o pH intragástrico dos pacientes com duodenite péptica com o dos demais pacientes, evidenciamos que houve uma diferença estatisticamente significativa, sendo o pH intragástrico menor nos pacientes com duodenite péptica ($p= 0,028$). Um paciente com duodenite foi excluído da análise, pois a medida do pH intragástrico não pode ser realizada devido à falha do equipamento no dia do exame.

Tabela 4 – Comparação do pH intragástrico entre os pacientes com duodenite péptica e os pacientes sem duodenite péptica

Variável	Duodenite péptica	n	Média	Mediana	Desvio padrão	Mínimo	Máximo	Valor p*
pH intra-gástrico	Não	5	2,340	2,180	0,310	2,120	2,870	0,028
	Sim	12	1,737	1,620	0,512	1,190	2,620	

*Teste t-Student

Teste de normalidade de Shapiro-Wilk (Valor $p > 0,10$)

Os resultados do teste sorológico em relação aos achados histológicos da mucosa duodenal encontram-se na tabela 5.

Tabela 5 – Achados histológicos na mucosa duodenal e resultado do teste sorológico em 18 portadores de fibrose cística

	n	Teste sorológico		
		+	-	Inconclusivo
Duodenite péptica	12	8 (66,7%)	3 (25%)	1 (8,3%)
Duodenite	5	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)
Duodeno normal	1	1(100%)	-	-

3.4 DISCUSSÃO

Em nosso estudo, a prevalência de infecção por *H. pylori* em portadores de FC foi de 67,8%, semelhante àquela (66,5%) recentemente observada por Zaterka e colaboradores³¹, através de pesquisa sorológica em doadores de sangue no Brasil. Existem poucos estudos de prevalência de infecção por *H. pylori* em pacientes portadores de FC e os resultados são controversos. Przyklenk e colaboradores²⁵, em 1989, na Alemanha, através de testes imunoenzimáticos, avaliaram a presença de anticorpos séricos anti-*H.pylori* em portadores de FC e controles e evidenciaram que a prevalência da infecção foi pequena e semelhante nos dois grupos (11% X 16%). Yahav e colaboradores²⁴, em 2006, em Israel, através da pesquisa de antígenos fecais,

em 30 pacientes portadores de FC, evidenciaram uma menor prevalência de infecção por *H. pylori* (16,6%), quando comparados com controles (30%). Estudos mais recentes, realizados por Johansen e colaboradores²³ e por Israel e colaboradores²² têm questionado o valor dos testes sorológicos, através de métodos imunoenzimáticos, na detecção de infecção por *H. pylori*, devido à presença de reatividade cruzada com anticorpos anti-*Pseudomonas*. Nosso estudo constitui o primeiro com a técnica de imunoblotting para pesquisa de infecção por *H. pylori* em pacientes portadores de FC. A técnica de imunoblotting é o padrão ouro dos testes sorológicos²⁷. O imunoblotting é um teste qualitativo, empregado para detecção de anticorpos IgG específicos para diferentes antígenos do *H. pylori* no soro humano. Expressa os antígenos 116kD (cagA), 89kD (vacA), 37kD, 35kD, 30kD (ureA), 19,5kD e possui um marcador de infecção atual. Como os anticorpos anti-cagA persistem no soro mais tempo que os anticorpos identificados pelos métodos imunoenzimáticos, o imunoblotting é hoje considerado o melhor marcador de infecção prévia por *H. pylori*³².

Embora nossa população apresentasse evidência sorológica de infecção por *H. pylori* em 67,8%, apenas sete pacientes (21,9%) apresentaram evidência de infecção ativa, através da positividade pelo teste respiratório com 13C-uréia. Somente três pacientes (9,4%) relatavam tratamento prévio específico para *H. pylori*. A maioria dos pacientes (66,7%) apresentava mucosa gástrica histologicamente normal e os pacientes infectados apresentavam à histologia densidade bacteriana pouco expressiva. Em adultos, a infecção por *H. pylori* é crônica e a bactéria raramente é eliminada espontaneamente ou por uso de antimicrobianos com outras finalidades, embora, em crianças, a eliminação da bactéria possa ocorrer, através da utilização de antibióticos para outras finalidades³³. Na ausência de nutrientes ou em situações adversas, como uso crônico de inibidores de bomba de prótons ou de antibióticos, o *H. pylori* pode evoluir para a forma cocoide³⁴. Estudos recentes têm sugerido que a forma cocoide, antes considerada forma não viável do microrganismo, constitui forma adaptativa de sobrevivência da bactéria, com papel em sua transmissão. É hoje considerada, por diferentes autores, como parcialmente responsável pela recrudescência da infecção após o tratamento com antimicrobianos^{34,35,36}. She e colaboradores³⁶ evidenciaram que os fatores de virulência e de colonização do *H. pylori*, incluindo a urease, estão reduzidos na forma cocoide, o que poderia impedir a indução de resposta inflamatória no hospedeiro. Nossos achados de prevalência de infecção ativa diminuída, exames histológicos da mucosa gástrica sem evidência de inflamação na maioria dos pacientes e baixa densidade de infecção naqueles infectados permitem especular que, talvez, pelo uso frequente de antibióticos ao longo da vida, uma

parcela dos pacientes esteja ainda infectada por *H. pylori*, porém com os microrganismos apresentando-se em sua forma cocoide ou, também, que os eles tenham sido eliminados pelo uso de antibióticos para tratamento das infecções pulmonares, sabidamente frequentes nesse grupo de pacientes. Infelizmente não pesquisamos forma cocoide em nossa população, através de métodos mais específicos, como microscopia eletrônica ou métodos imunohistoquímicos^{37,38,39}.

Nosso estudo avaliou, também, o eventual papel do teste respiratório com 13C-uréia em pacientes em uso de antibióticos inalatórios, frequentemente empregados em portadores de FC. Metade dos participantes do estudo (16/32) fazia uso crônico de antibióticos inalatórios e 21,9% (7/32) realizaram o teste respiratório em uso deles. Não houve diferença estatisticamente significativa no resultado do teste respiratório com 13C-uréia ao se comparar o grupo de pacientes em uso de antibiótico inalatório com aqueles sem o seu uso ($p=0,30$). Apesar da baixa absorção sistêmica dos antibióticos inalatórios, não existem estudos na literatura sobre a possível interferência do uso de antibióticos inalatórios nos resultados do teste respiratório e novos estudos se fazem necessários para responder tal questão.

Em contraste com a ausência ou pequena prevalência de alterações na mucosa gástrica, no duodeno observamos alterações mais expressivas. Ao exame endoscópico, 25% dos pacientes apresentavam alterações duodenais, sendo que 15% apresentavam duodenite erosiva e 10% cicatriz de úlcera duodenal, porcentagem semelhante àquela descrita na literatura, no sentido de cerca de 10% dos pacientes infectados por *H. pylori* poderão apresentar ulceração gástrica ou duodenal ao longo da vida⁴⁰. Histologicamente, a grande maioria dos pacientes (94,5%) apresentava inflamação duodenal ativa, sendo duodenite péptica (metaplasia gástrica com inflamação ativa) observada em 66,7% dos pacientes. Entre os pacientes com inflamação duodenal ativa, 64,7% apresentavam teste sorológico positivo para *H. pylori*. O estudo do pH intragástrico de jejum apresentou valor médio de 1,89, sendo que os pacientes portadores de duodenite péptica apresentaram valores significativamente mais baixos que aqueles sem duodenite ($p=0,028$). Correlação indiscutível entre a presença de metaplasia gástrica e hiperacidez gástrica tem sido demonstrada tanto em estudos experimentais, quanto na evidência de sua maior frequência e extensão em portadores de Zollinger-Elisson e menor frequência e extensão em portadores de neoplasia gástrica^{41,42}. Os portadores de FC, como já citado anteriormente, apresentam secreção de bicarbonato duodenal e pancreático reduzidas, estando mais expostos e vulneráveis ao ácido^{3,9}. Assim, diante de acidez gástrica fisiológica, a

maioria dos pacientes com FC apresentou metaplasia gástrica duodenal, provavelmente como mecanismo de defesa à exposição ácida. O conjunto das alterações observadas na mucosa duodenal, como inflamação duodenal ativa, metaplasia gástrica, duodenite erosiva e ulceração duodenal, compõem o espectro de anormalidades duodenais habitualmente observadas e induzidas pela infecção por *H. pylori*.

Nossos achados mostraram que a prevalência de infecção por *H. pylori* nos adultos portadores de FC é semelhante à da população brasileira. Entretanto observamos, nos portadores de FC, baixa prevalência de infecção ativa associada a alterações morfológicas na mucosa duodenal secundárias à agressão ou neutralização ácida inadequada. Dessa forma, podemos questionar o papel relevante, se presente, de mecanismos protetores envolvidos no denominado “paradoxo da FC”. Como proposto por Kaunitz e colaboradores¹⁹, nos portadores de FC, a prevalência de ulceração duodenal não está aumentada em relação à população sem FC, devido à maior proteção celular duodenal, com manutenção do HCO₃⁻ intracelular nas células da mucosa duodenal, secundária à deficiência de CFTR. Nossos achados não confirmam essa hipótese. Ao nosso ver, o uso frequente e prolongado de diferentes antimicrobianos ao longo da vida nesses pacientes reduziria a prevalência de infecção ativa por *H. pylori* ou levaria o microrganismo a adotar formas cocoides, não identificáveis pelos métodos habitualmente empregados e com reduzido potencial de indução de resposta inflamatória. Com isso, as alterações histológicas na mucosa gástrica não apresentariam sinais de atividade inflamatória relevantes e a infecção por *H. pylori*, quando presente, apresentaria pequena população bacteriana. No duodeno, ao contrário, as alterações expressivas aqui descritas, inclusive com presença de ulceração duodenal, seriam conseqüentes à infecção por *H. pylori*, agravadas pela neutralização duodenal insuficiente da acidez gástrica que ocorre nos portadores de FC.

A confirmação do papel da antibioticoterapia prolongada na história natural da úlcera duodenal nos portadores de FC poderia ser aclarada por intermédio da análise de achados descritos de FC nos primórdios da era antibiótica. A FC foi descrita inicialmente em 1938, em trabalho seminal de Dorothy Andersen⁴³. O primeiro caso na literatura de FC em pacientes com mais de 20 anos foi descrito por Hellerstein, em 1946⁴⁴. Andersen⁴⁵, em 1958, em estudo de autópsias em crianças portadoras de FC, descreve a úlcera péptica como um achado bastante comum em pacientes acima de 3 ou 4 anos de idade, principalmente na parede posterior ou esquerda do bulbo duodenal, próximo ao piloro. Postulava, já nessa época, que a ausência do suco pancreático para neutralização do suco gástrico seria, provavelmente, o fator

responsável. Koch⁴⁶, apesar de ter sido contestado posteriormente por alguns autores^{47,48}, em 1959, em estudo radiológico em portadores de FC, reportou uma alta prevalência (41,5%) de doença ulcerosa péptica. Oppenheimer e colaboradores⁴⁹, em 1975, em uma série de autópsia em 146 portadores de FC, reportaram prevalência de 8% de ulceração péptica. Bernard e colaboradores⁵⁰, em 1962, ao avaliarem 115 pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, observaram que os pacientes que apresentavam teste do suor positivo, tinham prevalência de úlcera, especialmente duodenal, muito maior (22%) do que os pacientes com teste negativo (1,3%). Boucher e colaboradores⁵¹, em 1961, ao estudarem o teste do suor nas patologias broncopulmonares, mencionam vários casos de associação de enfisema, ulcerações e anormalidades no suor.

Finalmente, nossos achados demonstram que os sintomas gastrointestinais são frequentes em adultos portadores de FC, sendo reportados por 71,9% dos pacientes. A azia foi o sintoma predominante, reportada por 65% dos sintomáticos e 18% dos pacientes são usuários crônicos de IBP. Evidências de diagnóstico e tratamento prévio da infecção por *H. pylori* foram descritas em menos de 10% dos pacientes e envolvem desafios no diagnóstico da presença de infecção ativa e sua melhor abordagem terapêutica. Estudos de validação de métodos diagnósticos, como o teste respiratório com 13C-uréia, determinação da presença de antígenos bacterianos fecais e estudo histológico empregando colorações especiais, que facilitem a identificação de colonização gástrica com pequeno número de microrganismos, são necessários para melhorar a acurácia diagnóstica. A terapêutica anti-*H. pylori* a ser utilizada deverá ser definida, preferencialmente, por meio de testes de susceptibilidade antimicrobiana. O emprego de múltiplos antibióticos ao longo da vida, em especial de macrolídeos (50% dos pacientes do nosso estudo eram usuários crônicos de azitromicina, que tem o potencial de reação cruzada com claritromicina, antimicrobiano chave na terapêutica anti-*H. pylori*^{52,53}), constitui desafio importante na formulação de esquema anti-*H. pylori* eficaz.

Concluindo, a prevalência da infecção por *H. pylori* nos adultos portadores de FC é semelhante àquela da população geral, embora a presença de infecção ativa seja identificada apenas em 21,9% dos pacientes. Os achados do nosso estudo mostram menor prevalência de infecção ativa, pequena densidade de infecção nos pacientes infectados, alterações inflamatórias pouco expressivas na mucosa gástrica e muito freqüentes na mucosa duodenal, inclusive com prevalência de 10% de ulceração duodenal. Dessa forma, podemos inferir que a infecção por *H. pylori*, uso prolongado de antimicrobianos e neutralização duodenal

insuficiente da acidez gástrica são os principais responsáveis pelos achados gastroduodenais observados na FC. Análise histórica de comportamento da FC nos primórdios da era antibiótica parece confirmar essas suposições. A presença de eventuais mecanismos de proteção duodenal, decorrentes da deficiência da CFTR, não parecem suficientes para impedir a inflamação no duodeno e ocorrência de úlcera duodenal, conseqüentes à infecção por *H. pylori* e neutralização duodenal insuficiente que ocorre na FC.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ROSENSTEIN, B. J.; CUTTING, G. R. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. **J Pediatr**, v.132, n.4, Apr, p.589-95. 1998.
2. WHITCOMB, D. C. Hereditary, Familial, and Genetic Disorders of the Pancreas and Pancreatic Disorders in Childhood. In: Feldman, M.; Friedman, L.S.; Brandt, L.J. (Ed.). **Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease**. Philadelphia: Saunders Elsevier, v.1, 2006, p.1203-1240
3. MODOLELL, I.; GUARNER, L.; MALAGELADA, J.R. Digestive system involvement in cystic fibrosis. **Pancreatology**, v.2, n.1, p.12-6. 2002.
4. WILSCHANSKI, M.; DURIE, P. R. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. **Gut**, v.56, n.8, Aug, p.1153-63. 2007.
5. GRAY, M. *et al.* Anion interactions with CFTR and consequences for HCO₃⁻ transport in secretory epithelia. **J Korean Med Sci**, v.15 Suppl, Aug, p.S12-5. 2000.
6. DAVIS, P. B. Cystic fibrosis since 1938. **Am J Respir Crit Care Med**, v.173, n.5, Mar, p.475-82. 2006.
7. MODOLELL, I. *et al.* Gastrointestinal, liver, and pancreatic involvement in adult patients with cystic fibrosis. **Pancreas**, v.22, n.4, May, p.395-9. 2001.
8. YANKASKAS, J. R. *et al.* Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. **Chest**, v.125, n.1 Suppl, Jan, p.1S-39S. 2004.
9. PRATHA, V. S. *et al.* Identification of transport abnormalities in duodenal mucosa and duodenal enterocytes from patients with cystic fibrosis. **Gastroenterology**, v.118, n.6, Jun, p.1051-60. 2000.
10. KAUNITZ, J.D.; AKIBA, Y. Review article: duodenal bicarbonate - mucosal protection, luminal chemosensing and acid-base balance. **Aliment Pharmacol Ther**, v.24, Suppl 4, Dec, p.169-76. 2006.
11. AINSWORTH, M. A. *et al.* Cigarette smoking inhibits acid-stimulated duodenal mucosal bicarbonate secretion. **Ann Intern Med**, v.119, n.9, Nov, p.882-6. 1993.
12. DUTTA, S. K.; RUSSEL, R. M.; IBER, F. L. Influence of exocrine pancreatic insufficiency on the intraluminal pH of the proximal small intestine. **Dig Dis Sci**, v.24, n.7, Jul, p.529-34. 1979.
13. LUCCA, F. A. *et al.* Alcoholic Chronic Pancreatitis, duodenal ulcer and H. Pylori Infection. **Helicobacter**, v.9, n.5, p.512. 2004.
14. NIEMANN, T. *et al.* Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. **Scand J Gastroenterol**, v. 32, n. 12, Dec, p.1201-03. 1997
15. BARRACLOUGH, M.; TAYLOR, C. J. Twenty-four hour ambulatory gastric and duodenal pH profiles in cystic fibrosis: effect of duodenal hyperacidity on pancreatic enzyme function and fat absorption. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.23, n.1, Jul, p.45-50. 1996.

16. ROSENSTEIN, B. J.; PERMAN, J. A.; KRAMER, S. S. Peptic ulcer disease in cystic fibrosis: an unusual occurrence in black adolescents. **Am J Dis Child**, v.140, n.10, Oct, p.966-9. 1986.
17. STERN, R. C. Cystic Fibrosis and the gastrointestinal tract. In: Davis, P. B. (Ed.). **Cystic Fibrosis** New York: Marcel Dekker, 1993, p.401-434
18. AKIBA, Y. *et al.* A novel small molecule CFTR inhibitor attenuates HCO₃⁻ secretion and duodenal ulcer formation in rats. **Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol**, v.289, n.4, Oct, p.G753-9. 2005.
19. KAUNITZ, J. D.; AKIBA, Y. Duodenal intracellular bicarbonate and the 'CF paradox'. **JOP**, v.2, n.4 Suppl, Jul, p.268-73. 2001.
20. COHEN, H. Peptic ulcer and Helicobacter pylori. **Gastroenterol Clin North Am**, v.29, n.4, Dec, p.775-89. 2000.
21. YEOMANS, N. D. The ulcer sleuths: The search for the cause of peptic ulcers. **J Gastroenterol Hepatol**, v.26 Suppl 1, Jan, p.35-41.
22. ISRAEL, N. R. *et al.* Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in cystic fibrosis and its cross-reactivity with anti-pseudomonas antibodies. **J Pediatr Gastroenterol Nutr**, v.30, n.4, Apr, p.426-31. 2000.
23. JOHANSEN, H. K. *et al.* Cross-reactive antigens shared by Pseudomonas aeruginosa, Helicobacter pylori, Campylobacter jejuni, and Haemophilus influenzae may cause false-positive titers of antibody to H. pylori. **Clin Diagn Lab Immunol**, v.2, n.2, Mar, p.149-55. 1995.
24. YAHAV, J. *et al.* Helicobacter pylori and Clostridium difficile in cystic fibrosis patients. **Dig Dis Sci**, v.51, n.12, Dec, p.2274-9. 2006.
25. PRZYKLENK, B. *et al.* Seroimmunological monitoring of Campylobacter pylori in patients with cystic fibrosis. **Serodiagnosis and Immunotherapy in Infectious Disease**, v.3, n.5, p.307-316. 1989.
26. COELHO, L. G. *et al.* Application of isotope-selective non-dispersive infrared spectrometry for the evaluation of the ¹³C-urea breath test: comparison with three concordant methods. **Braz J Med Biol Res**, v.32, n.12, Dec, p.1493-7. 1999.
27. HO, B.; MARSHALL, B. J. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. Serologic testing. **Gastroenterol Clin North Am**, v.29, n.4, Dec, p.853-62. 2000.
28. MISIEWICZ, J.J. The Sydney System: a new classification of gastritis. Introduction. **J Gastroenterol Hepatol** v.6, n.3, May-Jun, p.207-8.1991.
29. DIXON, M. F. *et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. **Am J Surg Pathol**, v.20, n.10, Oct, p.1161-81. 1996.
30. GENTA, R. M. *et al.* Gastric foveolar metaplasia and gastric heterotopia in the duodenum: no evidence of an etiologic role for Helicobacter pylori. **Hum Pathol**, v.41, n.11, Nov, p.1593-600. 2010.

31. ZATERKA, S. *et al.* Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. **Helicobacter**, v.12, n.1, Feb, p.82-8. 2007.
32. EKSTROM, A. M. *et al.* *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. **Gastroenterology**, v.121, n.4, Oct, p.784-91. 2001.
33. SUERBAUM, S.; MICHETTI, P. *Helicobacter pylori* infection. **N Engl J Med**, v.347, n.15, Oct 10, p.1175-86. 2002.
34. MEGRAUD, F.; LEHOURS, P. *Helicobacter pylori* detection and antimicrobial susceptibility testing. **Clin Microbiol Rev**, v.20, n.2, Apr, p.280-322. 2007.
35. CITTERIO, B. *et al.* Morphological changes and outer membrane protein patterns in *Helicobacter pylori* during conversion from bacillary to coccoid form. **New Microbiol**, v.27, n.4, Oct, p.353-60. 2004.
36. SHE, F. F. *et al.* Virulence and potential pathogenicity of coccoid *Helicobacter pylori* induced by antibiotics. **World J Gastroenterol**, v.7, n.2, Apr, p.254-8. 2001.
37. CHAN, W. Y. *et al.* Coccoid forms of *Helicobacter pylori* in the human stomach. **Am J Clin Pathol**, v.102, n.4, Oct, p.503-7. 1994.
38. SAITO, N. *et al.* Detection of coccoid *Helicobacter pylori*: light microscopical immunogold silver enhancing stain. **Helicobacter**, v.3, n.3, Sep, p.170-3. 1998.
39. WEN, M. *et al.* An evaluative system for the response of antibacterial therapy: based on the morphological change of *Helicobacter pylori* and mucosal inflammation. **Pathol Int**, v.49, n.4, Apr, p.332-7. 1999.
40. MCCOLL, K. E. Clinical practice. *Helicobacter pylori* infection. **N Engl J Med**, v.362, n.17, Apr, p.1597-604.
41. JAMES, A. H. Gastric Epithelium in the Duodenum. **Gut**, v.5, Aug, p.285-94. 1964.
42. RHODES, J. Experimental Production of Gastric Epithelium in the Duodenum. **Gut**, v.5, Oct, p.454-8. 1964.
43. ANDERSEN, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. **Am J Dis Child**, v.56, Aug, p.344-399. 1938.
44. HELLERSTEIN, H. K. Cystic fibrosis of the pancreas in an adult. **Ohio Med**, v.42, Jun, p.616. 1946.
45. ANDERSEN, D. H. Cystic fibrosis of the pancreas. **J Chronic Dis**, v.7, n.1, Jan, p.58-90. 1958.
46. KOCK, E. Hereditary mucoviscidosis in adults and its relations to peptic ulcer. **Dtsch Med Wochenschr**, v. 84, Sep, p.1773-84. 1959.
47. LEPORE, M. J. Cystic fibrosis of the pancreas in the adult. **Gastroenterology**, v. 44, May, p.696-7. 1963.
48. SHWACHMAN, H.; KOWALSKI, M.; KHAW, K. T. Cystic fibrosis: a new outlook. 70 patients above 25 years of age. **Medicine (Baltimore)**, v. 56, n.2, Mar, p.129-49. 1977.

49. OPPENHEIMER, E. H.; ESTERLY, J. R. Pathology of cystic fibrosis review of the literature and comparison with 146 autopsied cases. **Perspect Pediatr Pathol**, v.2, p.241-78. 1975.
50. BERNARD, E., IRSRAEL, L.; DEBRIS, M. M. The role of mucoviscidosis in the pathogenesis of the emphysemadigestive ulcer association. **Presse Med**, v.70, Apr, p.861-3. 1962.
51. BOUCHER, H. *et al.* Apropos of the attempted detection of incomplete forms of mucoviscidosis in adults. New contribution to the study of the sweat test. **Presse Med**, v.69, Nov, p.2123-6. 1961.
52. OSATO, M. S. *et al.* Comparative efficacy of new investigational agents against *Helicobacter pylori*. **Aliment Pharmacol Ther**, v.15, n.4, Apr, p.487-92. 2011.
53. KATO, S. *et al.* Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* strains in Japanese children. **J Clin Microbiol**, v.40. n.2, Feb, p.649-53. 2002.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A oportunidade de se estudar pacientes adultos portadores de fibrose cística surgiu quando a coordenação do Ambulatório de Fibrose Cística de Adultos do Hospital das Clínicas da UFMG propôs à coordenação da gastroenterologia que, juntos, passassem a acompanhar os pacientes, que até então eram avaliados apenas por pneumologistas e apresentavam, com frequência, queixas e alterações relacionadas ao trato gastrointestinal.

Iniciamos, então, o acompanhamento e, nesse primeiro estudo, ao avaliarmos a prevalência da infecção por *H. pylori* e alterações endoscópicas e histológicas na mucosa duodenal dos portadores de FC, concluímos que a prevalência da infecção por *H. pylori* em portadores de FC é semelhante à da população brasileira. Entretanto, encontramos menor prevalência de infecção ativa, pequena densidade de infecção nos pacientes infectados e alterações inflamatórias pouco expressivas na mucosa gástrica associadas a alterações inflamatórias na mucosa duodenal na maioria dos pacientes. Apontamos, como principais responsáveis pelos achados gastroduodenais observados na FC, a infecção por *H. pylori*, o uso prolongado de antimicrobianos e a neutralização duodenal insuficiente da acidez gástrica. Assim, questionamos, também, o papel dos mecanismos protetores duodenais do denominado “paradoxo da FC”.

Ao longo do estudo, deparamo-nos com questões a serem respondidas, como a validação do teste respiratório com ¹³C-uréia em pacientes em uso de antibiótico inalatório, diagnósticos histológicos que facilitem a identificação de colonização gástrica com pequeno número de microorganismos e da forma cocoide e a terapêutica anti-*H. pylori* adequada a ser empregada nos portadores de FC. Tais questionamentos abrem espaço para estudos futuros nesse grupo de pacientes.

Aparelho gastrointestinal:

13- Sintomas:

- | | |
|-----------------------|-------------------------------|
| 1 () azia | 7 () náusea |
| 2 () dor epigástrica | 8 () plenitude pós- prandial |
| 3 () empachamento | 9 () distensão abdominal |
| 4 () dor abdominal | 10 () diarréia |
| 5 () flatulência | |
| 6 () constipação | |

14- Já realizou EDA: 0-não

1-sim

15- Já tratou *H. pylori*: 0- não

1-sim

2-desconhece

16- Uso crônico de IBP: 0-não

1- sim

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado participante,

Estamos convidando-lhe a participar do estudo intitulado “Estudo da prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes portadores de Fibrose cística e sua relação com achados endoscópicos e histológicos na mucosa gastroduodenal.”

Você pertence a um grupo de pacientes que é portador de Fibrose cística. Entre outras alterações, a Fibrose cística é capaz de reduzir a produção de bicarbonato pelo duodeno, que é a parte do tubo digestivo situada logo depois do estômago. O bicarbonato é o responsável por impedir que o ácido produzido no estômago provoque lesões no duodeno tipo inflamação ou úlcera (ferida). Como estudos recentes mostram que a principal causa de úlceras no duodeno é provocada por uma bactéria chamada *Helicobacter pylori* nosso estudo pretende estudar se as pessoas, como você, que são portadoras de Fibrose cística, estão infectadas por esta bactéria e se ela produz alterações no seu estômago ou duodeno. Pretendemos também estudar se você tem sintomas associados a problemas de estômago ou duodeno.

Caso você aceite participar deste estudo será submetido à realização de um exame de sangue e teste respiratório. Para a realização do exame de sangue será feito uma punção de uma veia do seu braço e retirado aproximadamente uma colher de sopa (20ml) de sangue que será analisado para a presença da bactéria. Para o teste respiratório você deverá comparecer ao Laboratório de Teste Respiratório do Hospital das Clínicas após jejum noturno. Você soprará um balão, em seguida vai ingerir um copo de suco de laranja contendo uréia marcada com C13 (é uma substância inócua, não radioativa, não acarretando, portanto, nenhum risco à sua saúde). Após 30 minutos você soprará novamente um balão, encerrando-se o exame. O ar coletado será então analisado em um aparelho específico, e a partir desses dados, você terá o diagnóstico de positivo ou negativo para a presença desta bactéria em seu estômago.

Caso o teste sanguíneo ou o teste respiratório sejam positivos, ou se você apresentar sintomas relacionados ao aparelho digestivo alto tipo azia, queimação, dor de estômago, enjoos, má digestão, peso no estômago e vômitos, entre outros, você será convidado a realizar uma endoscopia digestiva alta com biópsias do estômago e duodeno. A endoscopia digestiva alta é um exame realizado para avaliar o esôfago, estômago e duodeno e será realizada sob sedação para maior conforto e tolerância ao procedimento. Apesar de não dolorosa pode

causar algum desconforto e é um exame que muito raramente apresenta complicações. Dentre essas complicações podemos citar hemorragia, infecção e aspiração. Para evitar essas complicações, o exame será realizado por profissionais do Hospital das Clínicas que possuem grande experiência na realização destes exames. Durante o exame serão colhidas biópsias para estudo da presença de possíveis alterações.

Sua participação no estudo é voluntária, gratuita e constituirá em permitir que as informações sobre a sua doença contidas no seu prontuário e as colhidas nos exames realizados sejam utilizadas na pesquisa. Você terá a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar retirar seu consentimento a qualquer momento. Esse fato não implicará na interrupção de seu atendimento no Hospital das Clínicas, que está assegurado. Caberá ao médico pesquisador responsável, a qualquer momento, proceder a sua exclusão, se necessário for, para o seu bem-estar.

Todas as informações obtidas relativas à sua participação neste estudo serão analisadas em conjunto com aquelas obtidas com outros pacientes, resguardando, desta forma, a confidencialidade da sua participação.

Fica assegurado o seu direito de ser atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Fica claro também, que sua participação é isenta de despesas e que você tem a garantia do acesso ao tratamento do Hospital das Clínicas da UFMG quando necessário. Também não há compensação financeira pela sua participação.

O pesquisador assume o compromisso de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Caso você tenha alguma pergunta a respeito do estudo, os principais investigadores, Dra. Ana Flávia Passos Ramos e Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho poderão ser contactados no Ambulatório Bias Fortes, 5º andar, setor de Gastroenterologia telefone, 3409-9628. Você poderá também fazer contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG no endereço ou telefone ou e-mail ou fax abaixo informados.

Este estudo seguirá as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos – Resolução número 196/96 e 215/97 do Conselho Nacional de Saúde.

Euli o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual estou sendo convidado(a) a participar. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem utilizados, seu desconforto e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimento permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho a

garantia de acesso ao tratamento hospitalar quando necessário. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem precisar justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com meu médico.

Eu, Registro
 do Hospital das Clínicas da UFMG, após esclarecido sobre a
 pesquisa, com minha assinatura, concordo em participar do estudo descrito acima.

 Assinatura do paciente ou representante legal

 Data

Eu, por meio deste, confirmo que o indivíduo deu seu livre consentimento em participar do estudo.

 Assinatura do investigador

 Data

COEP - Comitê de Ética em Pesquisa
 Av. Antônio Carlos, 6627
 Unidade Administrativa II - 2º andar - Sala 2005
 Campus Pampulha CEP: 31270-901
 Belo Horizonte, MG - Brasil
coep@prpq.ufmg.br
 telefax 31 3409-4592

ANEXOS

ANEXO A – FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO COMITÊ DE ÉTICA



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Parecer nº. ETIC 357/09

Interessado(a): Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 16 de setembro de 2009, o projeto de pesquisa intitulado "**Estudo da prevalência da infecção por *Helicobacter pylori* em pacientes portadores de fibrose cística e sua relação com achados endoscópicos e histológicos na mucosa gastroduodenal**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – FOLHA DE APROVAÇÃO DO PROJETO PELO DEPE

Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte, 08 de outubro de 2009.

PROCESSO: Nº 124/09

TÍTULO: “ESTUDO DA PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR HELICOBACTER PYLORI EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA E SUA RELAÇÃO COM ACHADOS ENDOSCÓPICOS E HISTOLÓGICOS NA MUCOSA GASTRODUODENAL”

SR(A) PESQUISADOR(A):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico-financeira de Projetos de Pesquisa do HC e a aprovação pelo COEP/UFMG em 16/09/2009, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE **relatório** parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,

PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor da DEPE/HC-UFMG

Ao Sr.
Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho
Dpto. Clínicas Médica
Faculdade de Medicina/UFMG

ANEXO C – ATA DA DEFESA


**FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO**

 Av. Prof. Alfredo Balena 190 / sala 533
 Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
 Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640


ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de ANA FLÁVIA PASSOS RAMOS nº de registro 2009655103. Às quatorze horas do dia vinte e sete de setembro de 2011, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG a Comissão Examinadora de dissertação aprovada pelo Colegiado do Programa para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: “PREVALÊNCIA DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* EM PACIENTES PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA E AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES ENDOSCÓPICAS E HISTOLÓGICAS DA MUCOSA GASTRODUODENAL”, requisito final para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde do Adulto, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde do Adulto – área de concentração em Ciências Aplicadas ao Aparelho Digestivo, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais. Abrindo a sessão, o Presidente da Comissão, Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho, após dar a conhecer aos presentes o teor das Normas Regulamentares do trabalho final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado definitivo. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho/ Orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Profa. Maria do Carmo Friche Passos/ Coorientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>
Prof. Márcio Matheus Tolentino	Instituição: USP	Indicação: <u>APROVADA</u>
Profa. Mônica Maria Demas Álvares Cabral	Instituição: UFMG	Indicação: <u>Aprovada</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada Aprovada

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, o Presidente encerrou a sessão e lavrou a presente ATA que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 27 de setembro de 2011.

Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho [Assinatura]
 Profa. Maria do Carmo Friche Passos/ Coorientadora [Assinatura]
 Prof. Márcio Matheus Tolentino [Assinatura]
 Profa. Mônica Maria Demas Álvares Cabral [Assinatura]
 Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari/Coordenadora [Assinatura]

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador

Profa. Teresa Cristina de Abreu Ferrari
 Coord. PG. em Ciências Aplicadas
 à Saúde do Adulto
 Faculdade de Medicina / UFMG