

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**VITAMINA C NO SORO E SUCO GÁSTRICO DE PACIENTES  
DISPÉPTICOS COM E SEM INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI***

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Carina Siqueira Martelli da Silva**

Santa Maria, RS, Brasil

2015

**VITAMINA C NO SORO E SUCO GÁSTRICO DE PACIENTES  
DISPÉPTICOS COM E SEM INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI***

**Carina Siqueira Martelli da Silva**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Maria, linha de pesquisa: Métodos e Técnicas Diagnósticas e Terapêuticas para obtenção do título de mestre.

**Orientador: Prof. Dr. Renato Borges Fagundes**

Santa Maria, RS, Brasil

2015

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado

**VITAMINA C NO SORO E SUCO GÁSTRICO DE PACIENTES DISPÉPTICOS COM E  
SEM INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI***

elaborada por:

**Carina Siqueira Martelli da Silva**

Como requisito parcial para obtenção do grau de  
**Mestre em Ciências da Saúde**

**COMISSÃO EXAMINADORA:**

---

**Prof. Dr. Renato Borges Fagundes (UFSM)**  
**(Presidente/ Orientador)**

---

**Profa. Dra. Sandra Trevisan Beck (UFSM)**  
**(Examinadora)**

---

**Prof. Dr. Fabio Vasconcellos Comim (UFSM)**  
**(Examinador)**

Santa Maria, RS, Brasil

2015

***“Conheça todas as teorias, domine todas as técnicas, mas ao tocar uma alma humana, seja apenas outra alma humana”.***  
***(Carl Jung)***

## FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha catalográfica elaborada através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Central da UFSM, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Siqueira Martelli da Silva, Carina

Vitamina C no soro e suco gástrico de pacientes dispépticos com e sem infecção por *Helicobacter pylori*/

Carina Siqueira Martelli da Silva- 2014.

44p.; 30cm

Orientador: Renato Borges Fagundes

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Santa

Maria, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, RS, 2014

1. *Helicobacter pylori* 2. Consumo alimentar 3.

Vitamina C I. Borges Fagundes, Renato II. Título.

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho aos meus amados pais: Denise Siqueira Martelli da Silva e Carlos Alberto Martelli da Silva.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço pelo infinito e indescritível apoio de meus pais, Denise e Carlos Alberto, na concretização de mais um sonho. Mais do que exemplo pessoal, souberam incentivar como poucos a busca incansável pelo crescimento pessoal e profissional com o propósito da construção de uma pessoa melhor.

Agradeço ao meu namorado e amigo de todas as horas João Felipe Peres Rezer, pelo amor, paciência e companheirismo incondicional de três anos juntos, e também pela imensa colaboração na elaboração deste trabalho.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Renato Borges Fagundes pelo aprendizado transmitido durante as aulas, seminários e orientações, pela dedicação e atenção durante toda essa trajetória, propiciando-me crescimento acadêmico e profissional.

Agradeço a UFSM, em especial ao Programa de Mestrado Profissional em Ciências da Saúde e ao Programa de Residência Multiprofissional Integrada em Gestão e Atenção Hospitalar no Sistema Público de Saúde, que possibilitou o meu ingresso neste Mestrado, proporcionando momentos únicos de aprendizagem ao lado de grandes exemplos de profissionais e de seres humanos.

Agradeço aos colegas e amigos Luísa Silva Pacheco, Guilherme Cantini Espindola e Magali Dalla Nora que colaboraram muito e fazem parte deste trabalho.

Agradeço a toda equipe da Gastroenterologia do Hospital Universitário de Santa Maria-RS pela essencial colaboração durante as coletas deste trabalho.

Agradeço ao professor Sérgio Luís Dalmora e aos membros de sua equipe do CTEFAR/CEBIFAR, em especial a Fernanda Pavani Stamm, Clóvis Dervil Apratto Cardoso Júnior e Bruna Xavier pela essencial colaboração na análise do material estudado neste trabalho.

Agradeço aos pacientes pela participação, possibilitando o desenvolvimento deste trabalho.

Agradeço a todos que se fizeram presente nesta etapa tão importante da minha vida.

Agradeço a Deus, por tudo.



## RESUMO

Dissertação de Mestrado  
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Maria

### VITAMINA C NO SORO E SUCO GÁSTRICO DE PACIENTES DISPÉPTICOS COM E SEM INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

Autora: Carina Siqueira Martelli da Silva

Orientador: Renato Borges Fagundes

Data e Local da Defesa: Santa Maria, agosto de 2014.

**Introdução:** A infecção por *Helicobacter pylori* influencia na homeostase da vitamina C e níveis baixos da mesma podem determinar risco para a infecção. **Objetivo:** Investigar os níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de pacientes infectados e não infectados por *H. pylori* e estudar sua associação com a infecção, com o pH gástrico e com as alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica de pacientes dispépticos funcionais. **Métodos:** Foram estudados 42 pacientes dispépticos submetidos a endoscopia digestiva alta e biópsia para diagnóstico da infecção por *H. pylori* e de alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica, classificadas de acordo com o Sistema Sidney. Aspirado suco gástrico com mensuração do pH e coleta de 5 ml de sangue para dosagem de vitamina C no soro. A dosagem da Vitamina C no soro e no suco gástrico foi realizada por cromatografia líquida de alta performance. **Resultados:** A idade média foi de 52 anos (DP±11,8), 84,4% do sexo feminino, com sobrepeso (IMC mediana=27,7), com adequada ingestão alimentar de vitamina C. Vinte e quatro (53,3%) pacientes apresentavam infecção por *H. pylori*. A mediana dos níveis de vitamina C no soro dos infectados foi 3,9 µg/ml e nos não infectados 3,4 µg/ml (p=0,59). A mediana dos níveis de vitamina C no suco gástrico foi 9,8 µg/ml nos infectados e 18,4 µg/ml nos não infectados (p=0,03). A histologia demonstrou mucosa normal em 8 (20%), gastrite crônica não atrófica em 23 (55%) e gastrite crônica atrófica em 11 (26%) pacientes, sem associação significativa com os níveis séricos (p=0,26) ou gástricos (p=0,29) da vitamina C. **Conclusões:** O nível sérico da vitamina C nos pacientes estudados esteve dentro dos valores de referência normais e o consumo de vitamina C foi adequado na maioria. Os níveis séricos da vitamina C foram semelhantes em indivíduos infectados e não infectados enquanto os níveis de vitamina C apresentaram-se reduzidos no suco gástrico dos pacientes infectados por *H. pylori* em comparação com os não infectados. Os níveis séricos de vitamina C foram mais altos no suco gástrico do que no soro, independentemente da condição de infectado ou não.

**Palavras-Chave:** *Helicobacter pylori*, consumo alimentar, vitamina C

## ABSTRACT

Dissertation for Master's of Health Science degree  
Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde  
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil

### VITAMIN C IN THE SERUM AND GASTRIC JUICE OF DYSPEPTIC PATIENTS WITH AND WITHOUT *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

Author: Carina Siqueira Martelli da Silva

Mentor: Renato Borges Fagundes

Place and date: Santa Maria, August 2014.

**Introduction:** *Helicobacter pylori* interferes with vitamin C homeostasis and low levels of vitamin C may be a risk factor for H. pylori infection. **Objective:** to investigate the vitamin C serum and gastric juice levels of patients infected and non-infected by H. pylori. Additionally assess the association of vitamin C levels with *H.pylori* status, gastric pH and histological changes of gastric mucosa of dyspeptic patients with normal upper GI endoscopy. **Methods:** We studied 42 dyspeptic patients undergoing upper GI endoscopy had biopsies for diagnosis of H. pylori infection and gastric mucosa changes. We also collected 5 ml of blood (for dosage of serum vitamin C) and 10 ml of gastric juice. We measure pH of gastric juice. We used high-performance liquid chromatography to assess Vitamin C in serum and gastric juice. **Results:** The average age was 52 years (SD±11.8), 84.4% female, overweight BMI median 27,7) with adequate dietary intake of vitamin C. Twenty four (53.3%) patients had H. pylori infection. The median serum vitamin C levels in infected and non-infected was 3.9 and 3.4 µg (p = 0.59). The median gastric juice levels of vitamin C was 9,8 µg in infected and 18.4 µg in non-infected (p = 0.03). The histology showed normal mucosa in eight 8 (20%), chronic non-atrophic gastritis in 23 (55%) and chronic atrophic gastritis in 11 (26%) patients. There was no significant association of histology with Vitamin C serum levels (p = 0.26) or gastric (p = 0.29). **Conclusion:** Vitamin C serum levels were within the normal range, and most patients had adequate food ingestion of vitamin C. Serum levels of vitamin C were similar in individuals infected and non-infected while vitamin C levels in the gastric juice of patients infected were reduced compared with patients non-infected. Serum levels of vitamin C were higher in the gastric juice than in serum, regardless the patients were infected or not.

**Key words:** *H pylori*, food intake, vitamin C

## LISTA DE ABREVIATURAS

**AA:** Ácido ascórbico

**CEBIFAR:** Centro de Estudos de Biodisponibilidade e Farmacocinética

**CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa

**DHAA:** Ácido dehidroascórbico

**DEPE:** Direção de Ensino, Pesquisa e Extensão

**DL:** Decilitro

***H. pylori:*** *Helicobacter pylori*

**HUSM:** Hospital Universitário de Santa Maria

**IBP:** Inibidores da Bomba de Prótons

**IMC:** Índice de Massa Corporal

**IQR:** Intervalo interquartil

**MALT:** Tecido linfóide associado a mucosa

**ML:** Mililitro

**Imol / l:** Molaridade/litro

**mcg:** Milicentigrama

**mg:** Miligrama

**pH:** Potencial Hidrogeniônico

**PCA:** Ácido Perclórico

**QFCA:** Questionário de frequência de consumo alimentar

**ROS:** Espécies reativas de oxigênio

**RDA:** *Recommended dietary allowance* (ingestão diária recomendada)

**SAME:** Serviço de Arquivo Médico e Estatístico

**TCLE:** Termo de Consentimento Livre Esclarecido

**µg:** Micrograma

**UFSM:** Universidade Federal de Santa Maria

**VIT C:** Vitamina C

## LISTA DE ANEXOS

<b>A:</b> Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....	23
<b>B:</b> Termo de Confidencialidade .....	41

## Sumário

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
1.1. Consumo alimentar e vitamina C .....	16
1.2. Vitamina C e infecção por H. pylori .....	17
1.3. Vitamina C no soro e suco gástrico .....	18
1.4. Vitamina C, H. pylori e inibidores de bomba de prótons (IBP).....	18
<b>2. JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>20</b>
<b>3. QUESTÃO NORTEADORA DA PESQUISA .....</b>	<b>20</b>
<b>4. HIPÓTESE.....</b>	<b>20</b>
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	<b>20</b>
<b>5. ARTIGO.....</b>	<b>21</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>36</b>
<b>7. PERSPECTIVAS .....</b>	<b>37</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>38</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>41</b>

# 1. INTRODUÇÃO

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa, microaerófila que afeta mais da metade da população mundial (1, 2). É o principal agente etiológico de gastrite crônica, úlcera péptica, linfoma gástrico MALT e adenocarcinoma (3, 4). A *H. pylori* é uma bactéria de distribuição universal e em razão da impossibilidade de se detectar o início da infecção, sua incidência é determinada de forma indireta, com base nos dados de prevalência (5). Sua prevalência é muito variável em cada região geográfica. Em áreas subdesenvolvidas pode afetar mais de 80% da população, enquanto que em áreas desenvolvidas infecta até 20% da população (6).

De um modo geral, considera-se o ser humano o único reservatório natural da *H. pylori*; entretanto, estudos apontam para achados de colônias em gatos domésticos, indicando que esta bactéria pode também ter transmissão cruzada com animais que mantenham contato próximo com o homem (5, 7). A transmissão de *H. pylori* ocorre por meio do contato inter-hospedeiros e pela ingestão de alimentos ou água contaminados (8). Dentre as causas gerais da sua atual taxa de prevalência estão a falta de saneamento básico de água potável, higiene básica e superpopulação, sendo aceitas como formas de transmissão as vias oral-oral; fecal-oral e iatrogênica (7, 9), confirmando que a infecção e re-infecção por *H. pylori* estão especialmente relacionadas aos fatores dietéticos, socioeconômicos e condições sanitárias (1, 10).

Muitos mecanismos foram propostos para explicar o processo de colonização pela *H. pylori* no estômago humano (7), estudos apontam que fatores ambientais, da bactéria e do hospedeiro contribuem no aparecimento de patologias como úlceras e gastrites (11). A forma espiralada e os flagelos da *H. pylori* refletem na predileção pelo muco gástrico, além de possibilitar melhor locomoção pelo muco de uma forma impossível para outros tipos de bactérias que possuem flagelos normais (7, 12, 13).

Os fatores de aderência do microrganismo *H. pylori* ao epitélio gástrico favorecem a colonização e contribuem para a patogenicidade desta bactéria (12). A degeneração na superfície do epitélio ocasionada pela infecção provoca a indução de infiltração inflamatória constituída por leucócitos, neutrófilos, linfócitos e plasmócitos (7), neste processo, os

produtos tóxicos produzidos pela bactéria são liberados e há estimulação da produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias pela célula epitelial (14). A invasão da *H. pylori* no estômago causa inflamação da mucosa gástrica e determina potencial patogênico para gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico (15, 16).

A infecção por *H. pylori* pode afetar a homeostase de diversos micronutrientes, como as vitaminas e oligoelementos, incluindo o ácido ascórbico/vitamina C, ferro, vitamina B12, ácido fólico,  $\alpha$ -tocoferol e  $\beta$ -caroteno (2, 17). Os micronutrientes são essenciais para a vida, atuam como cofatores de enzimas e como organizadores das estruturas moleculares da célula. As deficiências de micronutrientes influenciam na homeostase imunológica, susceptibilizando infecções, morbidade e mortalidade (18-20).

A vitamina C é um micronutriente que apresenta importante função antioxidante, anti-aterogênica, imunomoduladora e parece exercer efeito protetor para o câncer gástrico (21). Como, não pode ser sintetizada no organismo humano, o consumo alimentar é fundamental para a sua obtenção (16). É altamente concentrada na mucosa do estômago e suco gástrico, e seus níveis parecem também influenciar no processo de infecção por *H. pylori* (22).

O baixo consumo alimentar de vitamina C determina maior susceptibilidade à infecções (15). Estudos sugerem que consumo regular de frutas e vegetais frescos, protegem da infecção e re-infecção por *H. pylori*, devido esta vitamina apresentar impacto positivo sob o sistema imunológico, influenciando na atividade de granulócitos, macrófagos, linfócitos e produção de imunoglobulinas (15, 17). Existem evidências que níveis aumentados de vitamina C no soro estão associados com uma redução da soroprevalência de *H. pylori* e da presença de cepa patogênica *cagA* positiva de *H. pylori*. A redução desta estirpe patogênica pode evitar o desenvolvimento da cascata inflamatória, progressão da infecção para gastrite superficial, gastrite atrófica, displasia e câncer (25, 33).

Há evidências indicando que a infecção por *H. pylori* associa-se significativamente com menores níveis de vitamina C no plasma e suco gástrico e que os níveis desta vitamina no suco gástrico são significativamente mais baixos pré-tratamento comparados com os níveis pós-tratamento, indicando que o tratamento de erradicação aumenta consideravelmente os níveis de vitamina C (2).

Alterações da secreção ácida é uma consequência da infecção e depende da área e extensão da mucosa gástrica comprometida. A acidez gástrica desempenha um papel crítico

na homeostase da vitamina C, uma vez que a mesma é muito instável na presença de um pH com tendência à alcalinidade, assim, a hipocloridria pode diminuir a estabilidade e a biodisponibilidade desta vitamina (10,11).

### **1.1. Consumo alimentar e vitamina C**

O consumo insuficiente de micronutrientes está entre os dez principais fatores de risco para a carga global de doenças em todo o mundo, sendo considerado o terceiro fator de risco prevenível de doença (23). No Brasil, poucos estudos contemplam a avaliação do consumo de micronutrientes na população, porém estudo realizado em 150 municípios brasileiros identificou consumo inadequado por parte da população estudada (24).

A vitamina C é um micronutriente essencial que está envolvido na síntese de colágeno e nos mecanismos de defesa antioxidante. É um dos nutrientes antioxidantes mais abundantes no fluido extracelular do pulmão, e está relacionado com o sistema imunológico (10, 25). Os seres humanos são incapazes de sintetizar vitamina C e, portanto, devem ingerir quantidades adequadas que se encontram em grupos alimentares ricos desse nutriente (laranja, limão, repolho, brócolis, tomate, batata, etc.) (18).

Sendo esta vitamina, um antioxidante que auxilia na produção de proteínas-chave como o colágeno e, também os hormônios noradrenalina e serotonina, apresentando função anti-aterogênica, imunomoduladora e anti-cancerígena gástrica (26), desempenha um papel importante em várias funções metabólicas, incluindo a ativação das vitaminas do complexo B, ácido fólico, conversão de colesterol em ácidos biliares e a conversão do aminoácido triptofano em serotonina. É um antioxidante que protege o corpo dos danos causados pelos radicais livres. É utilizada como agente terapêutico em muitas doenças e distúrbios, pois protege o sistema imunológico, reduz a gravidade de reações alérgicas e ajuda a combater infecções (27, 28). Além disso, é importante promotor da absorção de ferro, assim, a redução de sua biodisponibilidade comprometer a absorção do ferro (29).

A ingestão diária recomendada (RDA) de vitamina C é de 90 mg para homens e 75 mg para mulheres. As necessidades de vitamina C entre homens e mulheres foram definidas em função da média do peso corporal, água corporal e quantidade de massa magra.



Indivíduos fumantes necessitam de uma quantidade adicional de 35mg/dia a mais do que o RDA estipula de acordo com o estágio da vida e sexo (18).

O armazenamento, digestão e transporte de vitamina C ocorrem no estômago e na primeira porção do duodeno. A digestão e absorção desta vitamina se completa por meio alcalino produzido pela bile, suco pancreático altamente alcalino e pelas secreções das paredes intestinais. Após absorvida no intestino delgado é transportada pelo sangue através da veia porta do pâncreas, fígado e vesícula biliar. O ácido ascórbico é a forma reduzida da vitamina C, o qual está presente em maior concentração no suco gástrico, ao reagir com os radicais livres e espécies reativas de oxigênio, é oxidado e transformado em ácido dehidroascórbico, que pode ser reduzido novamente a ácido ascórbico por ação da glutathione (21). O ácido ascórbico e ácido dehidroascórbico tem igual biodisponibilidade, ambos são absorvidos a partir do estômago e ao longo do intestino delgado. A absorção será de 70% a 90% da ingestão quando a quantidade ingerida estiver na faixa de 30 a 180mg/dia. Entretanto, quando a quantidade for maior que 1g, a absorção será reduzida para 50%, pois a absorção torna-se limitada quando as doses da vitamina C são maiores que 200mg/dia e o excesso é eliminado pela urina. (15).

## **1.2. Vitamina C e infecção por *H. pylori***

Foi demonstrado que indivíduos infectados por *H. pylori* apresentam ingestão reduzida de vitamina C quando comparados com não infectados (30). Simultaneamente, a infecção por *H. pylori* prejudica a biodisponibilidade de vitamina C na dieta e isso pode ser devido à oxidação de ácido ascórbico para ácido dehidroascórbico no estômago de indivíduos infectados. As consequências clínicas (comprometimento do sistema imunológico, reações alérgicas e infecções) relacionadas a deficiência da biodisponibilidade de vitamina C tendem a ser mais evidentes em indivíduos infectados por *H. pylori* (31).

Baixos níveis de vitamina C parecem ser fator de risco para o câncer gástrico (32), podendo ser um coadjuvante no papel do *H. pylori* na cascata de eventos envolvidos na progressão de gastrite superficial para gastrite atrófica, displasia e câncer (25, 33). Além disso, vários estudos mostram evidências de que a infecção por *H. pylori* está relacionada a

níveis baixos de vitamina C no soro e suco gástrico (34-36). Há controvérsias sobre a erradicação por *H. pylori* utilizando doses elevadas de vitamina C (21).

A deficiência de vitamina C parece estar associada com todas as formas de gastrite. As dietas ricas em vitamina C parecem proteger o corpo gástrico contra atrofia e reduzir o risco de câncer gástrico, possivelmente devido à capacidade que a mesma apresenta de reduzir o dano oxidativo (27, 37).

### **1.3. Vitamina C no soro e suco gástrico**

A concentração normal de vitamina C no soro está entre 0,5 e 1,6 mg /dl. Os valores plasmáticos abaixo de 0,18 mg /dl indicam deficiência grave (15, 38). A conversão destes valores para microgramas por mililitros fornecem os seguintes números de referência: valores plasmáticos normais entre 5 g/ml e 16 g/ml e níveis inferiores a 1,8 g/ml indicam deficiência grave.

Normalmente a vitamina C é ativamente secretada a partir do plasma para o suco gástrico. No local da inflamação extra-celular, o ácido dehidroascórbico (DHAA) é retomado por leucócitos e rapidamente convertido em ácido ascórbico, sendo posteriormente reciclado (21). Assim, a inflamação gástrica local em seu estágio assintomático não desenvolve um efeito significativo sobre a deficiência de vitamina C na infecção por *H. pylori* ao não ter desencadeado a cascata inflamatória que pode levar ao estresse oxidativo e possivelmente a redução da biodisponibilidade da vitamina C (31). Por outro lado, os pacientes com baixo teor de vitamina C no soro apresentam maior susceptibilidade de adquirir infecção por *H. pylori* assim como, baixas concentrações desta vitamina no suco gástrico podem favorecer a colonização (35, 39).

### **1.4. Vitamina C, *H. pylori* e inibidores de bomba de prótons (IBP)**

Os inibidores de bomba de prótons (IBP) aumentam o pH gástrico e tem sido relatado que os IBP reduzem a biodisponibilidade e estabilidade de vitamina C total no suco gástrico (1, 15, 30). O mecanismo que reduz as concentrações desse antioxidante no suco gástrico em pH elevado não é totalmente compreendido, no entanto, sabe-se que a

vitamina C é instável em pH neutro ou básico (30, 40). Em indivíduos com pH intragástrico alcalino é possível que vitamina C ingerida seja desnaturada no estômago antes de atingir o intestino delgado para absorção (30, 41).

## 2. JUSTIFICATIVA

Devido o papel antioxidante, anti-aterogênico, imunomodulador e protetor gástrico da vitamina C, é relevante o estudo da associação dos níveis desta vitamina com a infecção por *H. pylori*, principalmente no Brasil onde a prevalência da infecção por *H. pylori* é alta e existem poucos estudos sobre a relação da infecção com o consumo, níveis séricos e gástricos da vitamina C.

## 3. QUESTÃO NORTEADORA DA PESQUISA

Qual a associação dos níveis séricos e no suco gástrico da vitamina C com a infecção por *H. pylori*?

## 4. HIPÓTESE

Pacientes infectados por *H. pylori* apresentam baixos níveis de vitamina C no soro e no suco gástrico.

## 5. OBJETIVOS

Objetivo Primário

Investigar e comparar os níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de indivíduos infectados e não infectados por *H. pylori*.

Objetivos secundários

- a) Investigar o consumo de vitamina C na amostra estudada.
- b) Estudar a associação dos níveis da vitamina C com a infecção por *H. pylori*.
- c) Estudar a associação dos níveis de vitamina C no suco gástrico de indivíduos dispépticos infectados e não infectados por *H. pylori*.
- d) Estudar a associação dos níveis da Vitamina C com o pH do suco gástrico e com as alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica de pacientes dispépticos funcionais.

## 5. ARTIGO

VITAMINA C NO SORO E NO SUCO GÁSTRICO DE PACIENTES DISPÉPTICOS COM E SEM INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

**Target Journal (Jornal alvo):**

Journal of Nutritional Science (JNS)

**VITAMINA C NO SORO E NO SUCO GÁSTRICO DE PACIENTES DISPÉPTICOS COM E  
SEM INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI***

Carina Siqueira Martelli da Silva<sup>1</sup>, Sérgio Luís Dalmora<sup>2</sup>, Fernanda Pavani Stamm<sup>2</sup>,  
Luísa Silva Pacheco<sup>3</sup>, Renato Borges Fagundes<sup>4</sup>.

1. *Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.*
2. *Centro de Estudos de Biodisponibilidade e Farmacocinética (CEBIFAR) da UFSM*
3. *Acadêmica do curso de farmácia, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.*
4. *Orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria, Av. Roraima, 97105-900, Santa Maria, RS, Brasil.*

Autor correspondente: Renato Borges Fagundes; UFSM - Cidade Universitária - Bairro Camobi, Av. Roraima, nº1000 - CEP: 97.105.900, Santa Maria – RS; (55) 32208730; [fagundesrb@gmail.com](mailto:fagundesrb@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** A infecção por *Helicobacter pylori* influencia na homeostase da vitamina C e níveis baixos da mesma podem determinar risco para a infecção. **Objetivo:** Investigar os níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de pacientes infectados e não infectados por *H. pylori* e estudar sua associação com a infecção, com o pH gástrico e com as alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica de pacientes dispépticos funcionais. **Métodos:** Pacientes dispépticos submetidos a endoscopia digestiva alta e biópsia para diagnóstico da infecção por *H. pylori* e de alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica, classificadas de acordo com o Sistema Sidney. Aspirado suco gástrico com mensuração do pH e coleta de 5 ml de sangue para dosagem de vitamina C no soro. A dosagem da Vitamina C no soro e no suco gástrico foi realizada por cromatografia líquida de alta performance. **Resultados:** A idade média foi de 52 anos (DP±11,8), 84,4% do sexo feminino, com sobrepeso (IMC mediana=27,7), com adequada ingestão alimentar de vitamina C. Vinte e quatro (53,3%) pacientes apresentavam infecção por *H. pylori*. A mediana dos níveis de vitamina C no soro dos infectados foi 3,9 ug/ml e nos não infectados 3,4 ug/ml (p=0,59). A mediana dos níveis de vitamina C no suco gástrico foi 9,8 ug/ml nos infectados e 18,4 ug/ml nos não infectados (p=0,03). A histologia demonstrou mucosa normal em 8 (20%), gastrite crônica não atrófica em 23 (55%) e gastrite crônica atrófica em 11 (26%) pacientes, sem associação significativa com os níveis séricos (p=0,26) ou gástricos (p=0,29) da vitamina C. **Conclusões:** O nível sérico da vitamina C nos pacientes estudados esteve dentro dos valores de referência normais e o consumo de vitamina C foi adequado na maioria. Os níveis séricos da vitamina C foram semelhantes em indivíduos infectados e não infectados enquanto os níveis de vitamina C apresentaram-se reduzidos no suco gástrico dos pacientes infectados por *H. pylori* em comparação com os não infectados. Os níveis séricos de vitamina C foram mais altos no suco gástrico do que no soro, independentemente da condição de infectado ou não.

**Palavras-Chave:** *Helicobacter pylori*, vitamina C, ácido ascórbico

## ABSTRACT

**Introduction:** Low levels of vitamin C may be a risk factor for *Helicobacter pylori* infection and the infection interferes with vitamin C homeostasis. **Objective:** to investigate the vitamin C serum and gastric juice levels of patients infected and non-infected by *H. pylori*. Additionally to assess the association of vitamin C levels with *H.pylori* status, gastric pH and histological changes of gastric mucosa of dyspeptic patients. **Methods:** Dyspeptic patients undergoing upper GI endoscopy had biopsies for diagnosis of *H. pylori* infection and gastric mucosa changes. We also collected 5 ml of blood (for dosage of serum vitamin C) and 10 ml of gastric juice. We measure pH of gastric juice. We used high-performance liquid chromatography to assess Vitamin C in serum and gastric juice. **Results:** The average age was 52 years (SD±11.8), 84.4% female, overweight BMI median 27,7) with adequate dietary intake of vitamin C. Twenty four (53.3%) patients had *H. pylori* infection. The median serum vitamin C levels in infected and non-infected was 3.9 and 3.4 µg (p = 0.59). The median gastric juice levels of vitamin C was 9,8 µg in infected and 18.4 µg in non-infected (p = 0.03). The histology showed normal mucosa in eight (20%), chronic non-atrophic gastritis in 23 (55%) and chronic atrophic gastritis in 11 (26%) patients. There was no significant association of histology with serum Vitamin C (p = 0.26) or gastric level (p = 0.29). **Conclusion:** Vitamin C serum levels were within the normal range, and most patients had adequate food ingestion of vitamin C. Serum levels of vitamin C were similar in individuals infected and non-infected while vitamin C levels in the gastric juice of patients infected were reduced compared with patients non-infected. Serum levels of vitamin C were higher in the gastric juice than in serum, regardless the patients infected or not.

**Palavras-Chave:** *Helicobacter pylori*, vitamin C, ácido ascórbico



## INTRODUÇÃO

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram-negativa, microaerófila que afeta mais da metade da população mundial (1, 2) e é o principal agente etiológico de gastrite crônica, úlcera péptica, linfoma MALT e adenocarcinoma (3). Estudos apontam que a infecção e re-infecção por *H. pylori* estão especialmente relacionadas aos fatores dietéticos, socioeconômicos e condições sanitárias (4, 5).

A infecção por *H. pylori* pode afetar a homeostase de diversos micronutrientes, incluindo o ácido ascórbico/vitamina C (2, 6). Esta vitamina apresenta funções antioxidante, anti-aterogênica, imunomoduladora e evidências sugerem que exerça efeito protetor para o câncer gástrico (7). Apresenta alta concentração na mucosa do estômago e no suco gástrico, e como não pode ser sintetizada no organismo humano, o consumo alimentar é fundamental para a sua obtenção (8).

Estudos evidenciam que níveis aumentados de ácido ascórbico no soro estão associados com redução da soroprevalência de *H. pylori* e da presença da cepa patogênica *cagA* de *H. pylori* (4, 5). A infecção por *H. pylori* está associada com menores níveis de vitamina C no plasma e no suco gástrico e que neste último são mais baixos no pré-tratamento quando comparados com os níveis pós-tratamento, indicando que a erradicação da bactéria aumenta os níveis de vitamina C no suco gástrico (2).

O objetivo deste estudo foi investigar os níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de pacientes infectados e não infectados por *H. pylori* e estudar a associação destes níveis com a infecção, com o pH do suco gástrico e com as alterações anatomopatológicas da mucosa gástrica de pacientes dispépticos funcionais, acrescentando informações sobre a infecção por *H. pylori* e sua relação com a vitamina C, propondo novas perspectivas de investigação em nosso país.

## MÉTODOS

Estudo transversal com voluntários dispépticos, submetidos a endoscopia digestiva alta no Serviço de Gastroenterologia do Hospital Universitário de Santa Maria, RS. Foram excluídos pacientes com uso de antibióticos nos últimos 30 dias e inibidores de bomba de prótons nas 2 últimas semanas e que apresentaram alguma lesão da mucosa

gastroduodenal no exame endoscópico. Previamente à endoscopia os pacientes responderam ao questionário de frequência alimentar (QFCA), sendo este validado no Brasil (9) para avaliação do consumo de alimentos ricos em vitamina C, e tiveram aferidos seu peso e altura para cálculo do índice de massa corporal (IMC) (32).

Na endoscopia foram obtidas 2 biópsias de antro, 1 biópsia de *incisura angularis* e 2 biópsias de corpo para exame histopatológico e uma biópsia de antro para a realização do teste rápido da urease. Após a coleta das biópsias, foi coletado suco gástrico e medido o pH. Ao término da endoscopia foi coletado 5 ml de sangue para a dosagem de vitamina C.

As biópsias em formalina tamponada 10% foram incluídas em bloco de parafina. Posteriormente fixadas em lâminas e coradas pelos métodos da Hematoxilina-Eosina e *Giemsa* examinadas para identificação da *H. pylori* e das alterações histopatológicas presentes, que foram descritas de acordo com o Sistema Sidney (10).

O sangue foi coletado em tubos sem anticoagulante e centrifugado a 1.500 g por 10 minutos em centrífuga refrigerada à 4°C. Foram separados 3 ml de soro e congelados a menos 80°C. Após a coleta e mensuração do pH, o suco gástrico foi misturado com igual volume de ácido metafosfórico 2% e armazenado em freezer a menos 80°C para a dosagem de ácido ascórbico. As amostras foram protegidas da luz e submetidas a temperaturas baixas devido a extrema instabilidade do ácido ascórbico. Para análise de ácido ascórbico, 80 uL de matriz biológica (soro ou suco gástrico) foram transferidos para tubos de 15 ml. Posteriormente foram adicionados 50 uL da solução de padrão interno (20 ug/mL), 220 ug de água destilada e 100 uL de ácido perclórico (PCA) 0,1 M. As amostras foram agitadas em vórtex durante 30 segundos e centrifugadas a 4500 rpm durante 5 minutos. O sobrenadante foi submetido a análise por cromatografia líquida de alta eficiência (HPLC) no Centro de Estudos de Biodisponibilidade e Farmacocinética (CEBIFAR) da UFSM.

#### *Análise estatística*

Os dados foram armazenados em planilha eletrônica Excel e analisados com o auxílio do aplicativo computacional SPSS v 20.0. Os dados foram descritos através das frequências absolutas e relativas para as variáveis qualitativas e mediana e intervalo inter-quartil (IQR) para as variáveis quantitativas. A significância das diferenças das medianas da vitamina C no soro e suco gástrico assim como do pH do suco gástrico foram acessadas pelo teste de Mann-Whitney. Nas comparações entre os níveis de vitamina C (soro e suco gástrico) e os

diagnósticos histopatológicos foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis. Em todas as comparações foi utilizado nível de significância de  $p < 0,05$ .

### *Aspectos éticos*

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM sob número CAAE 11979613.7.0000.5346.

## **RESULTADOS**

Foram recrutados 45 pacientes, três foram excluídos por não preencherem os critérios de inclusão. Portanto, foram estudados 42 pacientes com idade média de 52 anos ( $DP \pm 11,8$ ), com predomínio do sexo feminino (84,4%). Entre os pacientes avaliados, 24 (53,3%) apresentavam infecção por *H. pylori*. O IMC dos pacientes variou entre  $19,4 \text{Kg/m}^2$  a  $40,9 \text{Kg/m}^2$ , com mediana 27,7 e IQR de 6,3. Dez (26,7%) pacientes foram classificados como eutróficos, 19 (40%) como sobrepeso e 15 (33,3%) como obesos. No questionário de frequência alimentar (QFCA) 32 (71%) pacientes relataram consumo adequado de alimentos com vitamina C.

A vitamina C no soro de todos os pacientes da amostra apresentou valor mínimo de 1,4 ml e máximo de 15,6 ml com mediana de 3,9 ml. Somente um paciente apresentou valor em níveis de deficiência grave (abaixo de 1,8 ml).

Vitamina C no soro de pacientes infectados por *H. pylori* apresentou mediana de 3,9 ml, com mínimo 2,1 ml, máximo 15,6 ml e IQR de 2,0 enquanto que nos pacientes não infectados a mediana foi 3,4 ml com mínimo 1,4 ml e máximo 14,8 ml e IQR de 2,7 ( $p=0,59$ ) (Tabela 1 e figura 1-A). Os níveis no suco gástrico de pacientes infectados apresentaram mediana 9,8 ml, mínimo 1,0 ml, máximo 40,0 ml e IQR de 10,6, e nos pacientes sem infecção 18,4 ml com mínimo 3,9 ml, máximo 53,9 ml e IQR de 21,3. As diferenças entre os níveis no suco gástrico de pacientes infectados foram significativamente mais baixos que nos pacientes não infectados ( $p=0,02$ ) (Tabela e figura 1-B).

O exame anatomopatológico demonstrou mucosa normal em 8 (20%) pacientes, gastrite crônica não atrófica em 23 (55%) e gastrite crônica atrófica em 11 (26%). A mediana dos níveis de vitamina C no suco gástrico dos pacientes com mucosa normal foi 13,0 ml, gastrite crônica não atrófica 9,8 ml e gastrite crônica atrófica 16,0 ml, ( $p=0,29$ ). A mediana no soro de pacientes com mucosa normal foi: 4,0 ml, gastrite crônica não atrófica 4,4 ml e

gastrite crônica atrófica 3,1 ml sem diferença estatística entre os grupos ( $p=0,26$ ) independente da infecção por *H. pylori*. A infecção por *H. pylori* esteve presente em quatro (50%) pacientes com mucosa normal, em 15 (65%) com gastrite crônica não atrófica e em quatro (36%) com gastrite crônica atrófica (Figura 2).

Pacientes infectados apresentaram pH com mediana de 6,5 com intervalo interquartil de 1,7 enquanto que a mediana dos não infectados foi 2,5 com IQR 2,0. Portanto o pH do suco gástrico foi significativamente mais alcalino nos pacientes infectados do que nos não infectados ( $p<0,01$ ) (Tabela 1) e não houve diferenças entre os três grupos de diagnósticos anatomopatológicos em relação ao pH (Figura 2).

## DISCUSSÃO

Os resultados obtidos neste estudo demonstraram que os níveis de vitamina C no soro dos pacientes se encontravam em níveis adequados, isto é acima de 1,8 ml que é o nível crítico definido para deficiência desta vitamina e a grande maioria relatou consumo adequado de alimentos ricos em vitamina C. Os níveis séricos não apresentaram diferenças significativas entre os pacientes infectados e não infectados por *H. pylori*, enquanto os pacientes com infecção por *H. pylori* apresentaram níveis reduzidos de vitamina C no suco gástrico comparados aos pacientes sem a infecção.

Diferentemente do que é relatado no Brasil, onde em 150 municípios brasileiros se identificou acentuada inadequação no consumo de vitamina C (11) os pacientes deste estudo além de apresentarem consumo relatado como adequado, apresentaram níveis séricos dentro dos valores normais. Estudo recente sugeriu que existe diferença significativas na ingestão de vitamina C entre pacientes *H. pylori* negativos e positivos e que a quantidade média ingerida por pacientes com a infecção foi 35,9 mg comparados com 130,9 mg por pacientes sem a infecção (12). No presente estudo não foi quantificada a quantidade de vitamina C ingerida e sim feita uma aferição subjetiva através do QFA, que pode ser sujeita a vieses.

Algumas evidências apontam que pacientes com baixos níveis séricos de vitamina C apresentam maior susceptibilidade de adquirir infecção por *H. pylori*, assim como, baixas concentrações de vitamina C no suco gástrico pode favorecer a colonização (13). As observações referentes aos níveis séricos de vitamina C relacionados à infecção por *H. pylori* são controversas. Assim como não observamos diferenças entre pacientes infectados e não

infectados, em concordância com três estudos (13-15), em outros foi identificada menor concentração plasmática de vitamina C nos pacientes infectados. Um destes estudos (16) justifica esse fato pela redução da ingestão alimentar de vitamina C entre os pacientes com *H. pylori* e a explicação do outro (12) é que os participantes estavam utilizando inibidor de bomba de prótons (IBP) que determina aumento o pH gástrico e reduz a biodisponibilidade e estabilidade da vitamina C (12). Em nosso estudo os pacientes foram recomendados a suspender o uso de IBP, para evitar interferência nos níveis de vitamina C, e como ressaltado anteriormente, não foi realizada quantificação do aporte diário de vitamina C.

A inflamação crônica da mucosa do corpo gástrico determina inibição funcional das células parietais que pode evoluir para atrofia glandular e hipocloridria (17, 18). A acidez gástrica parece ter papel importante na homeostase do ácido ascórbico, a forma reduzida de vitamina C que por ser muito instável em pH alcalino é convertido na forma menos ativa de ácido deidroascórbico (19). Este é um possível mecanismo pelo qual podemos explicar os níveis mais baixos de vitamina C no suco gástrico dos pacientes infectados por *H. pylori*. No entanto o possível papel da secreção ácida nos níveis reduzidos de micronutrientes na presença de *H. pylori* é ainda muito pouco compreendido para conclusões definitivas. Além da hipocloridria outros mecanismos ligados a *H. pylori* podem estar presentes nesta interação (20).

Em nosso estudo, a inexistência de associação da condição anatomopatológica da mucosa gástrica com os níveis de vitamina C no suco gástrico contrasta com o observado em outros estudos (15, 17, 18), onde a concentração intragástrica de vitamina C foi significativamente menor entre os indivíduos com gastrite crônica não atrófica comparados aos indivíduos com mucosa normal e gastrite crônica atrófica. Diante deste achado é possível inferir que como a gastrite atrófica não é um processo difuso a integridade funcional da mucosa gástrica como um todo pode estar preservada. Desta forma, a inflamação gástrica focal pode não determinar um efeito significativo sobre a deficiência de vitamina C na infecção por *H. pylori* (2).

A vitamina C é ativamente secretada pela mucosa gástrica saudável e a sua concentração no suco gástrico é mais elevada do que no plasma (31). No presente estudo níveis da vitamina C foram mais altos no suco gástrico do que no soro, independentemente da condição de infectado ou não, sugerindo possivelmente integridade funcional parcial da mucosa gástrica nos pacientes infectados.

As limitações de nosso estudo decorrem do pequeno tamanho da amostra e do desenho, uma vez que um estudo transversal não tem a capacidade de inferir relação de causalidade para as associações estudadas devido a inexistência de relação temporal entre a exposição e os desfechos. As informações obtidas podem ser utilizadas para explorar relação entre variáveis, mas as mesmas devem ser interpretadas com cautela porque podem ocorrer vieses devido a fatores internos ou externos na seleção da população estudada.

Apesar das limitações mencionadas, o presente estudo acrescenta informações sobre a infecção por *H. pylori* e sua relação com os níveis de vitamina C, preenchendo lacunas do conhecimento e propondo novas perspectivas de investigação. Busca realizada no MedLine/Pubmed, utilizando os descritores “vitamina C/ácido ascórbico, *Helicobacter pylori*, estômago/doença gástrica/gastrite/câncer gástrico e Brasil” identificou apenas dez publicações (21-30) brasileiras abordando o assunto e destas, somente duas com seres humanos, demonstrando a importância da realização de outras pesquisas explorando este tema em nosso país. Este estudo sugere evidências de que a infecção por *H. pylori* não apresenta associação com os níveis séricos da vitamina C e se associa com níveis reduzidos de vitamina C no suco gástrico, (2, 19, 31) em comparação com os pacientes não infectados.

## **CONCLUSÕES**

O nível sérico da vitamina C nos pacientes estudados esteve dentro dos valores de referência normais e o consumo de vitamina C foi relatado como adequado na maioria, sem associação com a condição de infectado ou não. Os níveis séricos da vitamina C foram semelhantes em indivíduos infectados e não infectados enquanto os níveis de vitamina C apresentaram-se reduzidos no suco gástrico dos pacientes infectados por *H. pylori* em comparação com os não infectados. Os níveis séricos de vitamina C foram mais altos no suco gástrico do que no soro, independentemente da condição de infectado ou não.

A infecção por *H. pylori* altera a secreção gástrica, determina elevação do pH e pode determinar redução da concentração de vitamina C no suco gástrico.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DO ARTIGO

1. Cheung J, Goodman KJ, Girgis S, Bailey R, Morse J, Fedorak RN, et al. Disease manifestations of *Helicobacter pylori* infection in Arctic Canada: using epidemiology to address community concerns. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003689.
2. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012 Feb;17(1):1-15.
3. Vinagre RM, Vilar-e-Silva A, Fecury AA, Martins LC. Role of *Helicobacter pylori* infection and lifestyle habits in the development of gastroduodenal diseases in a population from the Brazilian Amazon. *Arq Gastroenterol*. 2013 Jul-Sep;50(3):170-4.
4. Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012 Oct;57(10):2504-15.
5. Jarosz M, Rychlik E, Siuba M, Respondek W, Ryzko-Skiba M, Sajor I, et al. Dietary and socio-economic factors in relation to *Helicobacter pylori* re-infection. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 7;15(9):1119-25.
6. Akcam M. *Helicobacter pylori* and micronutrients. *Indian Pediatr*. 2010 Feb;47(2):119-26.
7. Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2014 May;14(5):444-52.
8. Morrissey PA HT. Fat-Soluble Vitamins and Vitamin C in Milk and Milk Products. *J Dairy Sci*. 2009;3(1):527-89.
9. Pereira RA KS. Uso do questionário de Frequência na Avaliação do consumo alimentar progresso. *Rev Saude Publica* 1999;33(6):610-21.
10. Dixon MF GR, Yardley JH, Correa P Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston. 1996;20(10):1161-81.
11. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J*. 2009;8:6.
12. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, McColl KE. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Sep 15;22(6):539-45.
13. Naja F, Kreiger N, McKeown Eyssen G, Allard J. Bioavailability of vitamins E and C: does *Helicobacter pylori* infection play a role? *Ann Nutr Metab*. 2010;56(4):253-9.
14. Rokkas T, Papatheodorou G, Karameris A, Mavrogeorgis A, Kalogeropoulos N, Giannikos N. *Helicobacter pylori* infection and gastric juice vitamin C levels. Impact of eradication. *Dig Dis Sci*. 1995 Mar;40(3):615-21.
15. Banerjee S, Hawksby C, Miller S, Dahill S, Beattie AD, McColl KE. Effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastric juice ascorbic acid. *Gut*. 1994 Mar;35(3):317-22.
16. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, McColl K. *Helicobacter pylori* infection reduces systemic availability of dietary vitamin C. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001 Mar;13(3):233-7.

17. Capurso G, Ricci R, Panzuto F, Baccini F, Passi S, Di Giulio E, et al. Intra-gastric ascorbic but not uric acid is depleted in relation with the increased pH in patients with atrophic body gastritis and *H. pylori* gastritis. *Helicobacter*. 2003 Aug;8(4):300-6.
18. Park JH, Kim SY, Kim DW, Lee WG, Rhee KH, Youn HS. Correlation between *Helicobacter pylori* infection and vitamin C levels in whole blood, plasma, and gastric juice, and the pH of gastric juice in Korean children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003 Jul;37(1):53-62.
19. Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, Cesario V, Gasbarrini G, Franceschi F, et al. Nutritional aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011 Dec;57(4):369-77.
20. Rathbone BJ, Johnson AW, Wyatt JI, Kelleher J, Heatley RV, Losowsky MS. Ascorbic acid: a factor concentrated in human gastric juice. *Clin Sci (Lond)*. 1989 Mar;76(3):237-41.
21. Ineu RP, Oliveira CS, Oliveira VA, Moraes-Silva L, da Luz SC, Pereira ME. Antioxidant effect of zinc chloride against ethanol-induced gastrointestinal lesions in rats. *Food Chem Toxicol*. 2013 Aug;58:522-9.
22. Ramos AC, Araujo MR, Lopes LR, Andreollo NA. Role of the vitamin C in diethylnitrosamine-induced esophageal cancer in Wistar rats. *Acta Cir Bras*. 2009 May-Jun;24(3):183-8.
23. Ineu RP, Pereira ME, Aschner M, Nogueira CW, Zeni G, Rocha JB. Diphenyl diselenide reverses gastric lesions in rats: Involvement of oxidative stress. *Food Chem Toxicol*. 2008 Sep;46(9):3023-9.
24. Oliveira CP, Kassab P, Lopasso FP, Souza HP, Janiszewski M, Laurindo FR, et al. Protective effect of ascorbic acid in experimental gastric cancer: reduction of oxidative stress. *World J Gastroenterol*. 2003 Mar;9(3):446-8.
25. Britto AV. [Stomach cancer: risk factors]. *Cad Saude Publica*. 1997;13 Suppl 1:7-13.
26. Sichieri R, Everhart JE, Mendonca GA. Diet and mortality from common cancers in Brazil: an ecological study. *Cad Saude Publica*. 1996 Jan;12(1):53-9.
27. Bazotte RB, Curi R, Hell NS. Metabolic changes caused by irregular-feeding schedule as compared with meal-feeding. *Physiol Behav*. 1989 Aug;46(2):109-13.
28. Dadalt C, Fagundes RL, Moreira EA, Wilhelm-Filho D, de Freitas MB, Jordao Junior AA, et al. Oxidative stress markers in adults 2 years after Roux-en-Y gastric bypass. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;25(5):580-6.
29. Netto BD, Moreira EA, Patino JS, Beninca JP, Jordao AA, Frode TS. Influence of Roux-en-Y gastric bypass surgery on vitamin C, myeloperoxidase, and oral clinical manifestations: a 2-year follow-up study. *Nutr Clin Pract*. 2012 Feb;27(1):114-21.
30. Mayra M, Kamiki RBdO. Effect of vitamin C administration on gastric colonization by *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(3):167-72.
31. Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(9):815-29.
32. Mcardle WD, Katch FL, Katch VL. *Fisiologia do Exercício: Energia, nutrição e desempenho humano*. 4<sup>nd</sup> ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998:693-695.

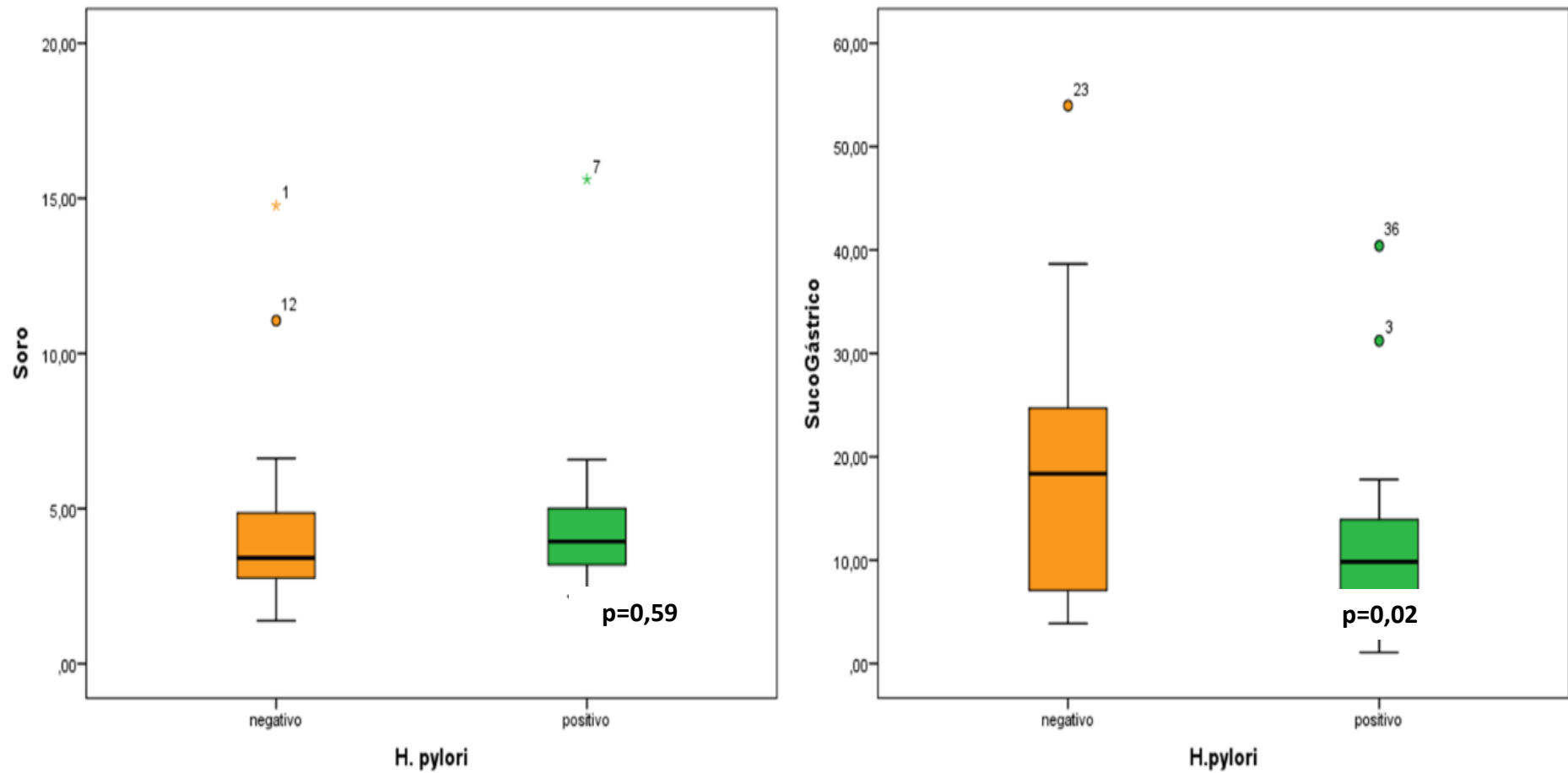


**Tabela 1.** Níveis de vitamina C no soro, suco gástrico e pH do suco gástrico de pacientes infectados e não infectados por *H. pylori*.

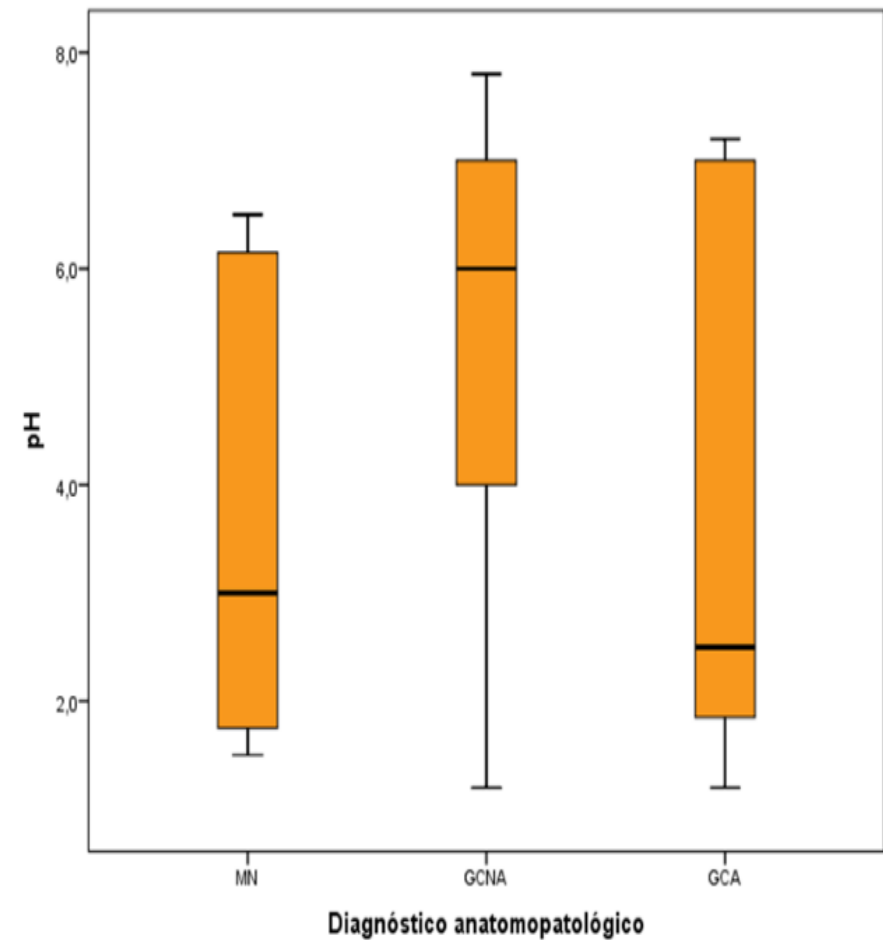
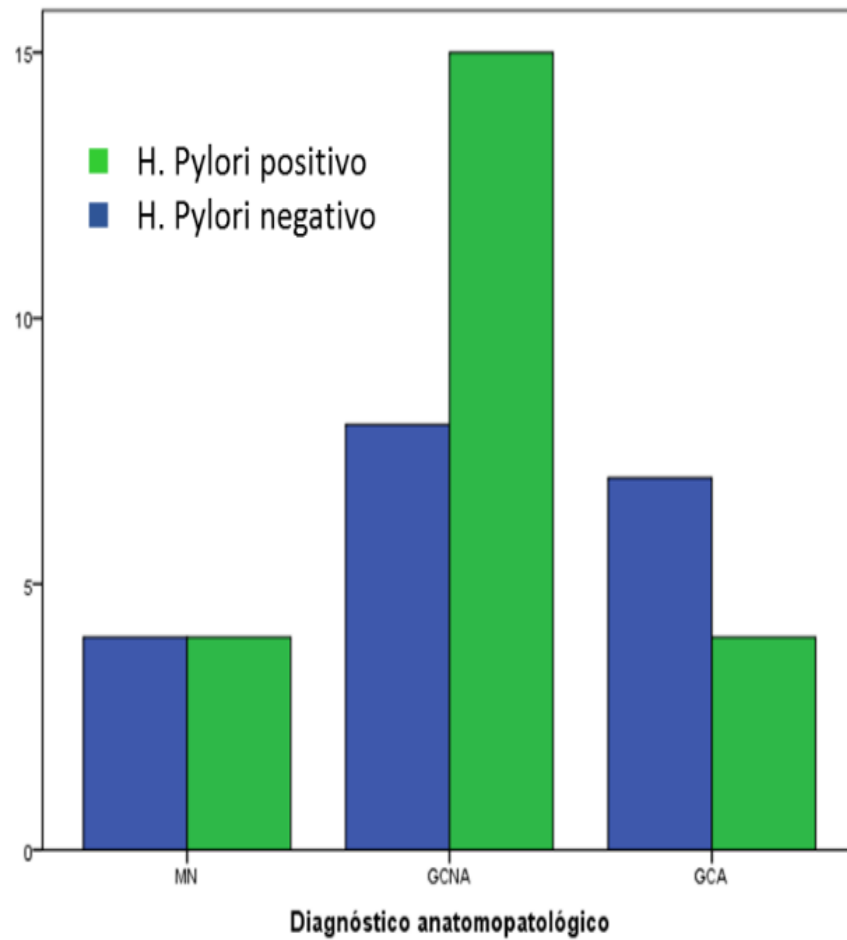
	<i>H. pylori</i> positivo	<i>H. pylori</i> negativo	p
Vitamina C (soro)	3,9 (2,0mg/mL)	3,4 (2,7mg/mL)	0,59
Vitamina C (suco gástrico)	9,8 (10,6mg/mL)	18,4 (21,3mg/mL)	0,02*
pH suco gástrico	6,5 (1,7mg/mL)	2,5 (2,0mg/mL)	0,01*

Valores descritos por Mediana (IQR)

\*Teste Mann Whitney



**Figura 1.** Níveis de vitamina C (mg/mL) no soro e suco gástrico de pacientes infectados e não infectados por *H. pylori*.



**Figura 2.** Relação dos diagnósticos anatomopatológicos com o status da infecção por *H. pylori* e com a variação do pH do suco gástrico (MN=Mucosa Normal; GCNA= Gastrite Crônica não Atrófica; GCA= Gastrite Crônica Atrófica).

## 6. CONCLUSÕES

- Os níveis séricos de vitamina C se apresentaram dentro dos valores de referência considerados normais, na quase totalidade dos pacientes.
- O consumo de alimentos relatado pelos pacientes de alimentos com alto conteúdo de vitamina C foi adequado na grande maioria.
- A infecção por *H. pylori* esteve presente em pouco mais da metade dos pacientes.
- Os níveis séricos de vitamina C foram semelhantes em pacientes infectados e não infectados.
- Os níveis de vitamina C no suco gástrico foram mais baixos em pacientes infectados por *H. pylori*.

## 7. PERSPECTIVAS

Os resultados obtidos neste estudo trouxeram outros questionamentos relacionados à vitamina C e infecção por *H. pylori*, visto que, não está bem compreendido como e quando a vitamina C influencia no processo da infecção. Estudos evidenciam que a vitamina C colabora para erradicação da infecção pelo fato de aumentar a eficácia dos antibióticos, diminuindo o estresse oxidativo na mucosa gástrica e fortalecendo o sistema imunológico, então, ao suplementarmos esta vitamina no suco gástrico, observaremos efeito positivo sob a erradicação da bactéria? É necessário dar continuidade a este estudo para elucidar o papel da vitamina C frente à *H. pylori*, uma sugestão é dividirmos os pacientes em dois grupos, onde um receba somente antibióticos, e, o outro, além de antibióticos, 500 mg de vitamina C/dia com o objetivo de erradicar a infecção, os resultados poderão revelar se a adição da vitamina C pode aumentar a taxa de erradicação da *H. pylori*.

## 8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA DISSERTAÇÃO

1. Cheung J, Goodman KJ, Girgis S, Bailey R, Morse J, Fedorak RN, et al. Disease manifestations of *Helicobacter pylori* infection in Arctic Canada: using epidemiology to address community concerns. *BMJ Open*. 2014;4(1):e003689.
2. Lahner E, Persechino S, Annibale B. Micronutrients (Other than iron) and *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2012 Feb;17(1):1-15.
3. Vinagre RM, Vilar-e-Silva A, Fecury AA, Martins LC. Role of *Helicobacter pylori* infection and lifestyle habits in the development of gastroduodenal diseases in a population from the Brazilian Amazon. *Arq Gastroenterol*. 2013 Jul-Sep;50(3):170-4.
4. Mayra M, Kamiki. Effect of vitamin C administration on gastric colonization by *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2005;42(3):167-72.
5. Kodaira MS, Escobar AM, Grisi S. Epidemiological aspects of *Helicobacter pylori* infection in childhood and adolescence. *Rev Saúde Pública, São Paulo*. 2002;36(356-369).
6. Gargallo C GA, Gomollón F. Infección por *Helicobacter pylori*. *Medicine*. 2012;11(2):90-6.
7. Siqueira J. Aspectos gerais nas infecções por *Helicobacter pylori*: revisão. *RBAC,[SI]*. 2007;39(1):9-13.
8. Madigan MT, Martinko JM, Parker J. Diversidade procariótica: bactéria. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia de brock*. São Paulo: Prentice Hall. 2004;Cap. 26.10(10. ed.):Sem paginação. CD-ROM.
9. Hunt RH et al. WGO diretriz prática *Helicobacter pylori* em países em desenvolvimento. 2006:1-30.
10. Fisberg M BM C-DC, Martinez FE Schwartzamn et al. O papel dos nutrientes no crescimento e desenvolvimento infantil. *SARVIER*. 2008:185-6.
11. Aguiar DCF et al. Expressão dos antígenos ABH e Lewis na gastrite crônica e alterações pré-neoplásica da mucosa gástrica. *Arq Gastroenterol, São Paulo*. 2002;39(4).
12. Ladeira M. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. *J Bras Patol Med Lab*. 2003(Rio de janeiro, 4):39.
13. Black JG. Doenças orais e gastrintestinais. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia: fundamentos e perspectivas*. . Guanabara Koogan. 2002;22(4):589-92.
14. Murray P R; Rosental KP, MA. *Campylobacter e Helicobacter*. In: \_\_\_\_\_. *Microbiologia médica*. Rio de Janeiro: Elsevier. 2006;5. ed.(33):339-47.
15. Aditi A, Graham DY. Vitamin C, gastritis, and gastric disease: a historical review and update. *Dig Dis Sci*. 2012 Oct;57(10):2504-15.
16. Jarosz M, Rychlik E, Siuba M, Respondek W, Ryzko-Skiba M, Sajor I, et al. Dietary and socio-economic factors in relation to *Helicobacter pylori* re-infection. *World J Gastroenterol*. 2009 Mar 7;15(9):1119-25.
17. Akcam M. *Helicobacter pylori* and micronutrients. *Indian Pediatr*. 2010 Feb;47(2):119-26.
18. Waitzberg D. *Nutrição Clínica: Guias de Alimentação e Nutrição*. . São Paulo: Atheneu 2009;4(1):155-56.

19. Laurent M, Bastuji-Garin S, Plonquet A, Bories PN, Le Thuaut A, Audureau E, et al. Interrelations of immunological parameters, nutrition, and healthcare-associated infections: Prospective study in elderly in-patients. *Clin Nutr*. 2014 Jan;25(2):80-85.
20. Vitale G, Barbaro F, Ianiro G, Cesario V, Gasbarrini G, Franceschi F, et al. Nutritional aspects of *Helicobacter pylori* infection. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2011 Dec;57(4):369-77.
21. Pal J, Sanal MG, Gopal GJ. Vitamin-C as anti-*Helicobacter pylori* agent: More prophylactic than curative- Critical review. *Indian J Pharmacol*. 2011 Nov;43(6):624-7.
22. Jakszyn P, Agudo A, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Navarro C, et al. Dietary intake of heme iron and risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition study. *Int J Cancer*. 2012 Jun 1;130(11):2654-63.
23. Leao AL, dos Santos LC. [Micronutrient consumption and overweight: is there a relationship?]. *Rev Bras Epidemiol*. 2012 Mar;15(1):85-95.
24. Pinheiro MM, Schuch NJ, Genaro PS, Ciconelli RM, Ferraz MB, Martini LA. Nutrient intakes related to osteoporotic fractures in men and women--the Brazilian Osteoporosis Study (BRAZOS). *Nutr J*. 2009;(8):6.
25. Ashor AW, Lara J, Mathers JC, Siervo M. Effect of vitamin C on endothelial function in health and disease: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Atherosclerosis*. 2014 Jul;235(1):9-20.
26. Sorice A, Guerriero E, Capone F, Colonna G, Castello G, Costantini S. Ascorbic acid: its role in immune system and chronic inflammation diseases. *Mini Rev Med Chem*. 2014 May;14(5):444-52.
27. Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P. Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem*. 2013 Oct;28(4):314-28.
28. Gonzalez CA, Lopez-Carrillo L. *Helicobacter pylori*, nutrition and smoking interactions: their impact in gastric carcinogenesis. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(1):6-14.
29. Trinidad TP, Kurilich AC, Mallillin AC, Walczyk T, Sagum RS, Singh NN, et al. Iron absorption from NaFeEDTA-fortified oat beverages with or without added vitamin C. *Int J Food Sci Nutr*. 2014 Feb;65(1):124-8.
30. McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar;104 Suppl 2:S5-9.
31. Naja F, Kreiger N, McKeown Eyssen G, Allard J. Bioavailability of vitamins E and C: does *Helicobacter pylori* infection play a role? *Ann Nutr Metab*. 2010;56(4):253-9.
32. Zhang Y, Sun LP, Xing CZ, Xu Q, He CY, Li P, et al. Interaction between GSTP1 Val allele and *H. pylori* infection, smoking and alcohol consumption and risk of gastric cancer among the Chinese population. *PLoS One*. 2012;7(10):e47178.
33. de Korwin JD. [Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer]. *Rev Prat*. 2014 Feb;64(2):189-93.
34. Simon JA, Hudes ES, Perez-Perez GI. Relation of serum ascorbic acid to *Helicobacter pylori* serology in US adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Coll Nutr*. 2003 Aug;22(4):283-9.
35. Fraser AG, Woollard GA. Gastric juice ascorbic acid is related to *Helicobacter pylori* infection but not ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Nov;14(11):1070-3.

36. You WC, Zhang L, Gail MH, Chang YS, Liu WD, Ma JL, et al. Gastric dysplasia and gastric cancer: Helicobacter pylori, serum vitamin C, and other risk factors. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Oct 4;92(19):1607-12.
37. Frei B, Birlouez-Aragon I, Lykkesfeldt J. Authors' perspective: What is the optimum intake of vitamin C in humans? *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2012;52(9):815-29.
38. Wrieden WL, Hannah MK, Bolton-Smith C, Tavendale R, Morrison C, Tunstall-Pedoe H. Plasma vitamin C and food choice in the third Glasgow MONICA population survey. *J Epidemiol Community Health.* 2000 May;54(5):355-60.
39. Handa O, Naito Y, Yoshikawa T. Helicobacter pylori: a ROS-inducing bacterial species in the stomach. *Inflamm Res.* 2010 Dec;59(12):997-1003.
40. Zojaji H, Talaie R, Mirsattari D, Haghazali M, Molaei M, Mohsenian N, et al. The efficacy of Helicobacter pylori eradication regimen with and without vitamin C supplementation. *Dig Liver Dis.* 2009 Sep;41(9):644-7.
41. Henry EB, Carswell A, Wirz A, Fyffe V, McColl KE. Proton pump inhibitors reduce the bioavailability of dietary vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Sep 15;22(6):539-45.



## 9. ANEXOS

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

**Projeto: Níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de pacientes dispépticos  
com e sem infecção por *Helicobacter pylori***

**Pesquisador Responsável:** Prof. Dr. Renato Borges Fagundes

**Contatos:** (55) 32208730; fagundesrb@gmail.com

**Pesquisadora:** Carina Siqueira Martelli da Silva

**Contato:** (55) 8437-8583; carinamartelli@hotmail.com

#### **Prezado (a) Senhor(a):**

Vimos por meio deste, convidá-lo (a) a participar do estudo intitulado: “Níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de pacientes com e sem infecção por *Helicobacter Pylori*”.

Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo qualquer dúvida que você tiver. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Seu anonimato será respeitado, sendo preservada sua identidade. Comprometemo-nos a seguir as diretrizes da Resolução 196/96, que rege as normas para pesquisa com seres humanos.

**Porque é que este estudo está sendo feito?** *Helicobacter pylori* é uma bactéria que habitualmente infecta o estômago. Algumas pessoas com *Helicobacter pylori* ficam doentes, mas muitos não. Em algumas pessoas, *Helicobacter pylori* pode causar úlcera no estômago ou no intestino delgado, e em algumas pessoas pode causar o desenvolvimento de câncer de estômago, mas na maioria das pessoas ele não causa nenhuma dessas doenças. Estudos mostram que a infecção por *H. pylori* pode influenciar na absorção da vitamina C em nosso

organismo. Já que a vitamina C possui importante papel na prevenção de doenças e aumenta as defesas do nosso corpo, torna-se importante estudar a associação desta vitamina com a infecção por *H. pylori*. Sendo assim, o objetivo deste estudo é investigar e comparar os níveis desta vitamina no sangue e material do estômago de pacientes com infecção por *H. pylori* para orientarmos futuras intervenções preventivas e/ou terapêuticas.

**O que vai acontecer se eu tomar parte na pesquisa?** Você realizará a endoscopia independente da aceitação ou não de participar da pesquisa, pois, esse procedimento faz parte do processo assistencial. Para a realização da endoscopia, você deverá estar em jejum de 10 a 12 horas e receberá uma anestesia local na faringe (garganta) com lidocaína spray 10% (medicamento que será borrifado no fundo de sua boca, na região da garganta, e proporcionará uma anestesia local e evitando a sensação de dor). Além disso, você vai receber um medicamento chamado midazolam endovenoso (aplicado na veia) antes do exame, o qual vai produzir uma sedação (leve indução de sono), que vai passar logo após o término do exame, o objetivo deste medicamento é lhe proporcionar um conforto maior na realização do exame.

Durante a realização da endoscopia serão obtidas biópsias (pedacinhos de tecido do interior do estômago) para a realização de exames que identificarão a presença da bactéria *H. pylori*. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

**Riscos em participar deste estudo:** Você pode experimentar dor ou hematoma no local da pele onde serão retiradas amostras de sangue. Os escovados e as biópsias adicionais do estômago podem causar pequenos sangramentos; hemorragias mais graves (que necessitem de transfusão) podem ocorrer muito raramente. Você não apresentará nenhum risco em responder o questionário de consumo alimentar.

**Benefícios em participar deste estudo:** As informações deste estudo podem ajudar os pesquisadores a aprender mais sobre o efeito da infecção por *Helicobacter pylori* no corpo humano, e essas informações poderão ajudar outros pacientes no futuro. Caso você apresente teste positivo para o *H. pylori* você será encaminhado para seu médico para avaliação da necessidade de tratamento.

**Os meus dados médicos serão mantidos em sigilo?** O resultado do seu exame de endoscopia será mantido estritamente confidencial no âmbito permitido por lei e sua identidade não será tornada pública.

**Consentimento da participação:**

Eu, \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo \_\_\_\_\_, como sujeito. Fui suficientemente informado (a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de indivíduos com e sem infecção por *Helicobacter Pylori*”. Eu discuti com a pesquisadora Carina Siqueira Martelli da Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu acompanhamento/ assistência/tratamento neste Serviço.

Local e data:

\_\_\_\_\_

Nome e Assinatura do paciente ou responsável

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do paciente ou de seu representante legal para a participação neste estudo.

Santa Maria \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Pesquisador responsável

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato: Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM - Cidade Universitária - Bairro Camobi, Av. Roraima,

nº1000 - CEP: 97.105.900 Santa Maria – RS. Telefone: (55) 3220-9362 – Fax: (55)3220-8009

Email: [comiteeticapesquisa@smail.ufsm.br](mailto:comiteeticapesquisa@smail.ufsm.br). Web: [www.ufsm.br/cep](http://www.ufsm.br/cep)

## TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

**Título do projeto:** “Níveis de vitamina C no soro e suco gástrico de pacientes dispépticos com e sem infecção por *Helicobacter pylori*”.

**Pesquisador Responsável:** Prof. Dr. Renato Borges Fagundes

**Contatos:** (55) 32208730; fagundesrb@gmail.com

**Pesquisadora:** Carina Siqueira Martelli da Silva

**Contato:** (55) 8437-8583; carinamartelli@hotmail.com

**Instituição/Departamento:** Hospital Universitário de Santa Maria, UFSM, RS

**Local da coleta de dados:** Ambulatório de Gastroenterologia e Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Os pesquisadores do presente projeto se comprometem a preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados nos prontuários que estarão localizados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) e no Ambulatório de Gastroenterologia Hospital Universitário de Santa Maria, RS. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente para execução do presente projeto. As informações somente poderão ser divulgadas de forma anônima e serão mantidas na sala número.....do Deptº.....por um período de 5 anos, sob a responsabilidade do Dr. Pesquisador Renato Borges Fagundes. Após este período, os dados serão destruídos. Este projeto de pesquisa foi revisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFSM em ...../...../....., com o número do CAAE .....

Santa Maria,.....de .....de 20.....

.....  
Assinatura do pesquisador responsável