



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA

Comparação entre teste respiratório com ureia marcada com carbono-13, teste de urease e histologia para o diagnóstico do *Helicobacter pylori* em candidatos à cirurgia bariátrica.

CAMPINAS

2024

LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA

Comparação entre teste respiratório com ureia marcada com carbono-13, teste de urease e histologia para o diagnóstico do *Helicobacter pylori* em candidatos à cirurgia bariátrica.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestra em Ciências. Área de concentração – Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROF^a DR^a CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

COORIENTADOR: PROF. DR. CIRO GARCIA MONTES

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA ALUNA LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA, ORIENTADA PELA PROF^a DR^a CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ E COORIENTADA PELO PROF. DR. CIRO GARCIA MONTES.

CAMPINAS

2024

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Patrícia de Paula Ravaschio - CRB 8/6426

L628c Lima, Livia Miranda Fernandes de, 1985-
Comparação entre teste respiratório com ureia marcada com carbono-13, teste de urease e histologia para o diagnóstico do *Helicobacter pylori* em candidatos à cirurgia bariátrica / Livia Miranda Fernandes de Lima. - Campinas, SP : [s.n.], 2024.

Orientador: Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz.
Coorientador: Ciro Garcia Montes.
Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade de Ciências Médicas.

1. *Helicobacter pylori*. 2. Obesidade. 3. Cirurgia bariátrica. 4. Urease. 5. Histologia. I. Cruz, Cristiane Kibune Nagasako Vieira da, 1976-. II. Montes, Ciro Garcia, 1963-. III. Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações complementares

Título em outro idioma: Comparison between carbon-13 urea breath test, urease test, and histology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* in candidates for bariatric surgery

Palavras-chave em inglês:

Helicobacter pylori

Obesity

Bariatric surgery

Urease

Histology

Área de concentração: Clínica Médica

Titulação: Mestra em Ciências

Banca examinadora:

Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz [Orientador]

Luiz Roberto Lopes

José Gonzaga Teixeira de Camargo

Data de defesa: 12-12-2024

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0009-0001-3227-8846>

- Currículo Lattes do autor: <https://lattes.cnpq.br/7534440027095070>

BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA

ORIENTADORA: PROF^a DR^a CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

COORIENTADOR: PROF. DR. CIRO GARCIA MONTES

MEMBROS

1. PROF^a DR^a CRISTIANE KIBUNE NAGASAKO VIEIRA DA CRUZ

2. PROF. DR. LUIZ ROBERTO LOPES

3. PROF. DR. JOSÉ GONZAGA TEIXEIRA DE CAMARGO

Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da Unidade.

Data: 12 de dezembro de 2024

DEDICATÓRIA

Às minhas amadas filhas, **Teresa e Cecília**, por serem a luz dos meus dias e a minha maior inspiração. Dedico este trabalho a vocês, que me motivam e me dão forças para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

A **DEUS**, por me guiar no caminho certo e não me deixar cair nos inúmeros momentos de dúvida e angústia. Por Sua presença constante em minha vida;

Ao meu amado esposo **RUBENS**, por todo amor, apoio constante e encorajamento ao longo desta jornada;

À querida **NENA**, pelo cuidado, carinho e todo amor as minhas filhas. Obrigada por ajudar nos momentos em que mais precisei;

A minha mãe **ELENICE** e ao meu pai **JAIR**, pela imensa dedicação à minha formação como pessoa e pela ajuda com minhas filhas na minha ausência, por todo amor e carinho;

À **PROF^a DR^a CRISTIANE**, pela parceria e apoio, os quais tornaram possível este trabalho. Agradeço o tempo dedicado no decorrer dessa jornada.

Ao **PROF. DR. CIRO GARCIA MONTES**, agradeço o incentivo e apoio durante a pesquisa. Eterna gratidão pela oportunidade de realizar este trabalho.

Ao **PROF. DR. ELINTON ADAMI CHAIM**, todo meu agradecimento por tornar viável esta pesquisa, abrindo-me as portas para o recrutamento dos pacientes. Agradeço com carinho o tempo e apoio dedicados a este trabalho.

Ao **PROF. DR. EVERTON CAZZO**, minha sincera gratidão pelo incentivo ao trabalho e pelo suporte essencial oferecido.

À **MICHELLE, CRISTINA, CÉLIA e NATALÍCIA**, agradeço com carinho a amizade, apoio e por contribuir na realização dos testes nos pacientes.

Ao **PROF. DR. ANDRÉ SCHENKA** e à **PROF^a DR^a RITA CARVALHO**, minha gratidão pela análise das lâminas de patologia utilizadas neste estudo.

Aos **COLEGAS, PROFESSORES E PRECEPTORES DA RESIDÊNCIA DE ENDOSCOPIA DIGESTIVA**, todo meu reconhecimento pelos ensinamentos, amizade e incentivo durante a residência. Eterna gratidão!

Aos **FUNCIONÁRIOS** e à **EQUIPE DE ENFERMAGEM** do Serviço de Endoscopia Digestiva do Gastrocentro da Universidade Estadual de Campinas, pelo auxílio durante a realização deste estudo e dedicada cooperação no dia a dia.

Aos **PACIENTES** envolvidos neste protocolo de pesquisa, por aprimorar os conhecimentos científicos da equipe e melhorar o atendimento para os próximos.

EPIGRAFE

“Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas”.

Carl Sagan

RESUMO

Introdução: *Helicobacter pylori* (Hp) é uma bactéria Gram-negativa que infecta a mucosa gástrica humana. Apresenta prevalência altamente variável na população com obesidade. Embora haja diversos métodos para diagnóstico da infecção por Hp, as alterações fisiometabólicas características da obesidade podem interferir nos resultados dos testes. Na literatura há escassez de estudos que comparam a eficácia dos métodos invasivos e não invasivos para detecção dessa bactéria nesses indivíduos, particularmente o teste respiratório com ureia marcada com carbono-13 (¹³C-UBT), o teste rápido de urease (RUT) e a histologia.

Objetivos: Comparar a acurácia do ¹³C-UBT e do RUT com a histologia na detecção do Hp em candidatos à cirurgia bariátrica. Os objetivos secundários são determinar a prevalência da infecção por Hp nestes indivíduos e avaliar a correlação com sintomas gastrointestinais e achados endoscópicos.

Materiais e métodos: Estudo observacional transversal prospectivo realizado a partir da seleção de indivíduos candidatos à cirurgia bariátrica no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do Hospital de Clínicas e no Gastrocentro/UNICAMP entre 2019 e 2022. Foram comparados os testes ¹³C-UBT e RUT com a histologia (considerada padrão-ouro) para cálculo das variáveis de acurácia diagnóstica. A infecção pelo Hp foi definida como histologia positiva. Dados demográficos e antropométricos, sintomas gastroesofágicos e achados endoscópicos foram analisados.

Resultados: Noventa e dois indivíduos elegíveis para cirurgia bariátrica foram incluídos no estudo, sendo submetidos ao ¹³C-UBT e à endoscopia digestiva alta (EDA) com coleta de fragmentos gástricos para RUT e histologia. Do total de participantes, 83,7% eram do sexo feminino, com média de idade de 41 ± 10,8 anos, índice de massa corporal (IMC) médio de 41,8 ± 5,2 kg/m². 72,8% foram positivos para Hp através do método histológico. 71,7% apresentavam uma ou mais condições crônicas, sendo hipertensão arterial sistêmica (HAS), a mais frequente (42,4%). O ¹³C-UBT e o RUT tiveram desempenho semelhante, com sensibilidade de 65,7% e especificidade de 100%, resultando em uma acurácia de 82,8%. A maioria dos participantes (67,3%) se apresentou assintomática. Dentre os sintomáticos (32,7%), os sintomas gástricos foram os mais frequentes, sem significância estatística entre os grupos Hp negativo e Hp positivo (28% vs. 32,8%, p= 0,65). Em relação aos achados na EDA, 56,5% dos participantes apresentaram alterações, sendo as mais frequentes a gastrite erosiva (45,6%) seguida da esofagite erosiva (18,4%), sem diferenças significativas entre os grupos Hp negativo e Hp positivo (56% vs. 56,7%, p=0,95).

Conclusão: O RUT e o ¹³C-UBT apresentaram desempenho semelhante quando comparados à histologia, com boa acurácia diagnóstica (82,8%), na detecção do Hp

nos pacientes candidatos à cirurgia bariátrica. Alta prevalência de infecção por Hp (72,8%) nos indivíduos com obesidade foi observada, não sendo encontrada correlação significativa com os sintomas e achados endoscópicos.

Palavras-chaves: *Helicobacter pylori*; obesidade; cirurgia bariátrica; urease; histologia.

ABSTRACT

Introduction: *Helicobacter pylori* (Hp) is a Gram-negative bacterium that infects the human gastric mucosa. Its prevalence is highly variable in obese populations. Although there are several methods for diagnosing Hp infection, the hypometabolic alterations characteristic of obesity can interfere with the accuracy of these tests. The literature reveals a lack of studies comparing the effectiveness of invasive and noninvasive methods for detecting this bacterium in individuals with obesity, particularly the carbon-13 urea breath test (¹³C-UBT), the rapid urease test (RUT), and histology.

Objectives: To compare the accuracy of the ¹³C-UBT and RUT with histology in detecting Hp in candidates for bariatric surgery. Secondary objectives include determining the prevalence of Hp infection in these individuals and evaluating its correlation with gastrointestinal symptoms and endoscopic findings.

Materials and Methods: A prospective cross-sectional observational study selected individuals undergoing bariatric surgery at the Bariatric and Metabolic Surgery Clinic of the Hospital de Clínicas and the Gastrocentro/UNICAMP between 2019 and 2022. The ¹³C-UBT and RUT tests were compared with histology (considered the gold standard) to calculate the diagnostic accuracy variables. Hp infection was defined as positive histology. Demographic and anthropometric data, gastrointestinal symptoms, and endoscopic findings were analyzed.

Results: Ninety-two individuals eligible for bariatric surgery were included in the study and underwent the ¹³C-UBT and upper gastrointestinal endoscopy (UGE), with gastric biopsy for RUT and histology. Of the participants, 83.7% were female, with a mean age of 41 ± 10.8 years and a mean body mass index (BMI) of 41.8 ± 5.2 kg/m². 72.8% tested positive for Hp by histological method. 71.7% had one or more chronic conditions, with systemic arterial hypertension (SAH) being the most frequent (42.4%). The ¹³C-UBT and RUT performed similarly, with a sensitivity of 65.7% and specificity of 100%, resulting in an accuracy of 82.8%. The majority of participants (67.3%) were asymptomatic. Among the symptomatic (32.7%), gastric symptoms were the most frequent, with no statistically significant difference between the Hp-negative and Hp-positive groups (28% vs. 32.8%, p = 0.65). Regarding UGE findings, 56.5% of participants had abnormalities, with erosive gastritis (45.6%) and erosive esophagitis (18.4%) being the most frequent, with no significant differences between the Hp-negative and Hp-positive groups (56% vs. 56.7%, p = 0.95).

Conclusion: RUT and ¹³C-UBT performed similarly to histology, with good diagnostic accuracy (82.8%), detecting Hp in bariatric surgery candidates. Our study found a high prevalence of Hp infection among individuals with obesity (72.8%), and no correlation between gastrointestinal symptoms and endoscopic findings was observed.

Keywords: *Helicobacter pylori*; obesity; bariatric surgery; urease; histology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – Eletromicrografias de culturas de Hp	19
FIGURA 2 – Imagem ilustrativa de Barry Marshall e Robin Warren – pioneiros na identificação do Hp	20
FIGURA 3 – Representação esquemática dos principais desfechos clínicos da infecção por Hp	21
FIGURA 4 – Mapa global da prevalência da infecção por Hp em adultos durante 1970–2016	23
FIGURA 5 – Esquema representativo da coleta do ¹³ C-UBT para Hp – <i>IDkit Hp two</i>	28
FIGURA 6 – Representação ilustrativa do RUT	29
FIGURA 7 – Imagem ilustrativa do Hp em uma biópsia de mucosa gástrica corada por HE	31
FIGURA 8 – Representação gráfica da prevalência de obesidade em adultos > 18 anos entre 2006 e 2023	33
FIGURA 9 – Representação ilustrativa da cirurgia bariátrica pela técnica de gastrectomia vertical e de bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux.....	37
FIGURA 10 – Esquema da realização da coleta de amostras para o estudo	46
FIGURA 11 – Kit utilizado para o ¹³ C-UBT (<i>IDkit Hp two</i>)	48
FIGURA 12 – Equipamento BreathID® (<i>Hp Lab System, Exalenz, Israel</i>) utilizado para ¹³ C-UBT	48
FIGURA 13 – Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo	52
FIGURA 14 – Representação gráfica da análise de acurácia diagnóstica dos testes ¹³ C-UBT e RUT	56

LISTA DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELA 1 – Comparação entre perfil clínico dos participantes vs. diagnóstico de infecção por Hp	53
TABELA 2 – Comparação entre os sintomas vs. diagnóstico de Hp	54
TABELA 3 – Comparação entre os achados endoscópicos vs. diagnóstico de Hp... ..	55
TABELA 4 – Análise de acurácia diagnóstica do ¹³ C-UBT e do RUT	56

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABESO – Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AUC – Área sob a curva

AUROC – Área sob a curva de característica de operação do receptor

AVC – Acidente vascular cerebral

Cag PAI – Ilha de patogenicidade associado a gene da citotoxina

CagA – Gene associado a citotoxina A

CCNT – Condições crônicas não transmissíveis

CO₂ – Gás carbônico

COVID-19 – Doença por coronavírus 2019

DM2 – Diabetes mellitus do tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DP – Desvio padrão

DRGE – Doença do refluxo gastroesofágico

EDA – Endoscopia digestiva alta

GE – Giemsa

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HC – Hospital de Clínicas

HE – Hematoxilina-eosina

Hp – *Helicobacter pylori*

IBP – Inibidor de bomba de prótons

IC – Intervalo de confiança

IH – Imunohistoquímica

IMC – Índice de massa corpórea

INCA – Instituto Nacional de Câncer

MALT – Linfoma do tecido linfoide associado à mucosa

MASLD – Doença hepática esteatótica associada a distúrbio metabólico

O₂ – Gás oxigênio

OMS – Organização Mundial de Saúde

PCR – Reação em cadeia de polimerase

pH – Potencial de hidrogênio

ROC – Curva de característica de operação do receptor

RUT – Teste rápido de urease

RVN – Razão de verossimilhança negativa

RVP – Razão de verossimilhança positiva

SAT – Teste do antígeno fecal

SBCBM – Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica

SUS – Sistema Único de Saúde

TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TEV – Tromboembolismo venoso

UBT – Teste respiratório com ureia

¹³C-UBT – Teste respiratório com ureia marcada com carbono 13

¹⁴C-UBT – Teste respiratório com ureia marcada com carbono 14

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

VacA – Gene associado a citotoxina A vacuolizante

VIGITEL – Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças

Crônicas por Inquérito Telefônico

VPN – Valor preditivo negativo

VPP – Valor preditivo positivo

LISTA DE SÍMBOLOS

cm – Centímetro

g – Grama

h – Hora

kg/m² – Quilograma por metro quadrado

mg – Miligrama

min – Minuto

mm – Milímetro

s – Segundo

μm – Micrômetro

% – Por cento

> – Maior que

< – Menor que

≤ – Menor ou igual

≥ – Maior ou igual

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1. <i>Helicobacter pylori</i>	19
1.2. Obesidade	31
1.3. Relação Hp vs. Obesidade.....	37
2. JUSTIFICATIVA	42
3. OBJETIVOS	43
4. MATERIAIS E MÉTODOS	44
5. RESULTADOS	52
6. DISCUSSÃO	57
7. CONCLUSÃO	62
8. REFERÊNCIAS	63
9. APÊNDICES	74
APÊNDICE 1 – Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP	74
APÊNDICE 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	82
APÊNDICE 3 – Questionário aplicado aos participantes do estudo	87
APÊNDICE 4 – Tabelas comparativas dos resultados dos métodos diagnósticos para Hp por participante	89
10. ANEXOS	90
ANEXO 1 – Detalhes do equipamento <i>BreathID</i> [®]	90

1. INTRODUÇÃO

1.1. *Helicobacter pylori*

1.1.1. Características microbiológicas

O *Helicobacter pylori* (Hp) é uma bactéria Gram-negativa, flagelada, microaerófila, móvel e de crescimento lento (1,2). Coloniza a mucosa gástrica e é frequentemente visto na forma espiralada ou encurvada à microscopia ótica e eletrônica (3), podendo também assumir a forma de cocos (1). Possui de 4 a 6 flagelos unipolares embainhados de aproximadamente 3 μm de comprimento (4) e apresenta de 0,5 a 0,9 μm de largura e de 2 a 4 μm de comprimento (Figura 1).

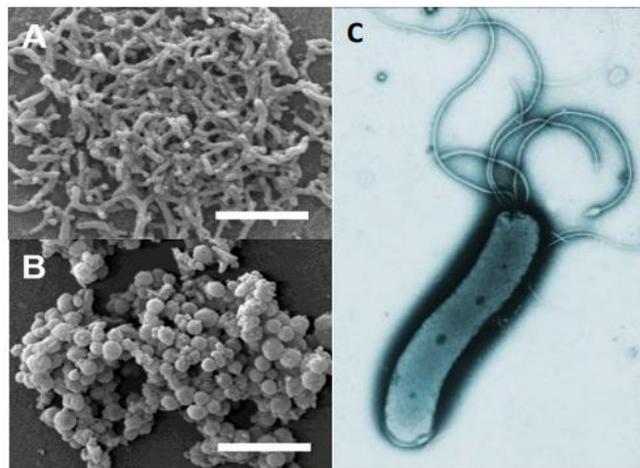


FIGURA 1: Eletromicrografias de culturas de Hp, mostrando suas formas espiralada [A] e cocóide [B], sendo detalhada em [C], na qual é possível se observar sua forma e flagelos unipolares.

FONTE: Costa DM, 2016 (1).

Foi descoberto em 1875 por pesquisadores alemães (5), porém isolado pela primeira vez em 1982 por dois pesquisadores australianos, Robin Warren e Barry Marshall (Figura 2) (4,6,7), os quais o denominaram inicialmente de *Campylobacter pyloridis* (3).



FIGURA 2: Barry Marshall (esquerda) e Robin Warren (direita), pioneiros na identificação do Hp e sua relação com gastrites e úlceras pépticas em 1982. Receberam o Prêmio Nobel de Medicina em 2005 por essa importante descoberta científica.

FONTE: J. Robin Warren – Biographical (2005) (8).

Evidências recentes mostram que a infecção por Hp geralmente é contraída nos primeiros anos de vida e tende a persistir por toda a vida, a menos que seja tratada (7,9,10). Entretanto, eliminação espontânea da bactéria pode ocorrer em crianças (10) e com o avançar da gastrite atrófica (7,11).

O Hp possui capacidade excepcional de sobrevivência no estômago, ambiente com baixo potencial de hidrogênio (pH) (2,12). Essa característica singular deve-se especialmente à produção de enzima urease, que converte a ureia em amônia e gás carbônico (CO₂), neutralizando parcialmente essa acidez. Além disso, esse microrganismo não apresenta comportamento invasivo (1) e sua distribuição ao longo da mucosa gástrica pode ser focal, segmentar ou difusa, localizando-se dentro ou abaixo da camada de muco que reveste o epitélio da superfície e das foveólas (2,4,13), mantendo contato direto com a membrana luminal das células epiteliais que recobrem o estômago. Raramente pode ser observado em áreas de metaplasia intestinal. No duodeno, a bactéria coloniza áreas de metaplasia gástrica, fator de grande importância para seu papel na patogênese da úlcera péptica duodenal (12).

1.1.2. Patogênese

A colonização da mucosa gástrica por Hp induz uma resposta pró-inflamatória nas células epiteliais gástricas, resultando na gastrite crônica ativa, que é geralmente assintomática por décadas. A gravidade da inflamação varia entre os indivíduos, dependendo de fatores bacterianos, do hospedeiro e ambientais, sendo a ilha de patogenicidade associada a genes da citotoxina funcional (cag PAI), a principal determinante da atividade pró-inflamatória. A inflamação prolongada pode levar à atrofia gástrica e ao câncer gástrico, conforme descrito pela cascata pré-cancerosa de Pelayo Correa (14,15) (Figura 3).

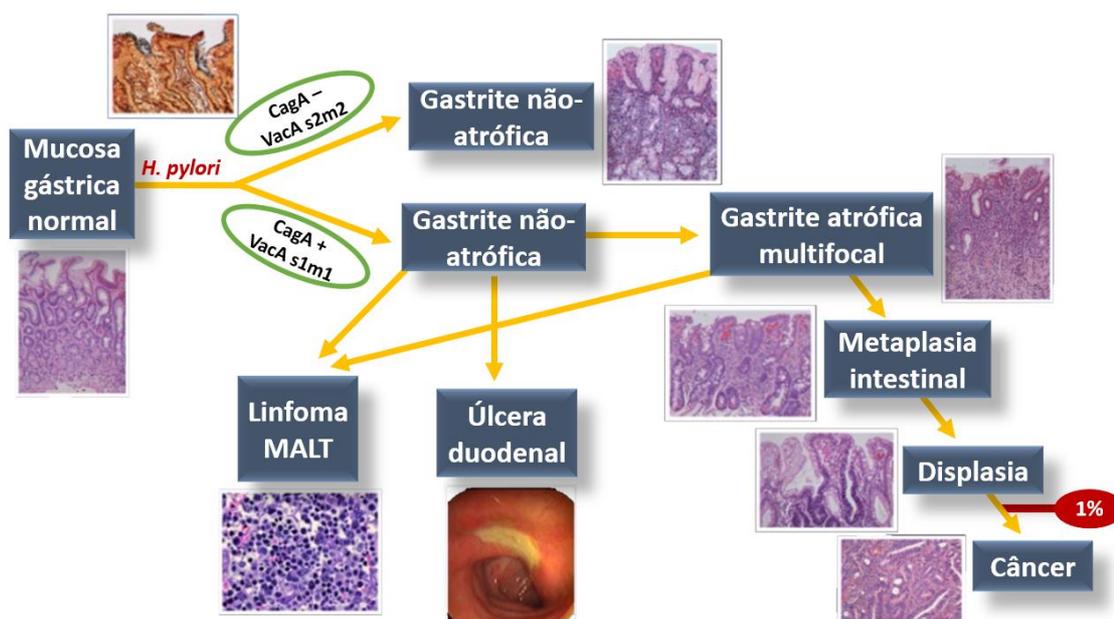


FIGURA 3: Representação esquemática dos principais desfechos clínicos da infecção por Hp. Cascata pré-cancerosa de Pelayo Correa (14,15). Legenda: 1. CagA: gene associado a citotoxina A; 2. VacA: gene associado a citotoxina A vacuolizante; 3. Linfoma MALT: linfoma do tecido linfoide associado à mucosa.

FONTE: a autora.

Essa cascata descreve um processo multifatorial e de várias etapas, iniciando com gastrite superficial, seguida de gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e culminando com adenocarcinoma gástrico. As razões pelas quais a maioria dos indivíduos permanece assintomática enquanto outros desenvolvem complicações não são totalmente compreendidas e não há

marcadores preditivos precoces clinicamente úteis para guiar a decisão de erradicação (7).

O resultado clínico da infecção por Hp depende da distribuição e gravidade da gastrite induzida (7,16). Úlceras pépticas são mais comuns em indivíduos com gastrite predominante no antro, caracterizada por alta secreção ácida e preservação do corpo gástrico, onde as células parietais secretam ácido gástrico. Em contraste, o câncer gástrico se desenvolve em gastrite predominante no corpo, acompanhada de atrofia gástrica e perda da capacidade secretora de ácido, ocorrendo décadas antes do câncer.

Além das manifestações pró-inflamatórias e pró-carcinogênicas, o Hp também exerce vários mecanismos de ação no hospedeiro, os quais ainda estão sendo investigados (17). Há evidências reportando que o Hp promove modulação da agregação plaquetária, aumentando o risco de tromboembolismo venoso (TEV) e eventos cardiovasculares (18). Associação desse microrganismo aos mecanismos etiopatogênicos de diversas patologias tem sido descrita, especialmente das doenças hematológicas (como a anemia ferropriva, a deficiência de vitamina B12 e a púrpura trombocitopênica idiopática), atribuídas à inflamação sistêmica de baixo grau (2,19,20). A ligação entre Hp e doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), esôfago de Barrett e adenocarcinoma esofágico é controversa, e atualmente não há consenso sobre o impacto clínico ou manejo da infecção por Hp nessas condições (7).

1.1.3. Epidemiologia

Considera-se que o Hp possui uma distribuição cosmopolita, pois infecta aproximadamente 50% da população mundial (1,2,3,13). Entretanto, a incidência tende a apresentar diminuição constante nos últimos anos (7,21). Vários estudos demonstram que a prevalência de infecção por Hp varia com a idade, origem étnica, área geográfica, doenças associadas, e está intimamente relacionada com o desenvolvimento socioeconômico e condições de higiene da população (3,10,13,22).

A via exata de transmissão e subsequente infecção do Hp em humanos é incompletamente compreendida (1,5,7,13). Tem-se sugerido que a transmissão inter-humana seja oral-oral, fecal-oral ou ambos, uma vez que o Hp foi isolado na saliva, fezes e vômito de indivíduos infectados. Foi levantada a hipótese de que a transmissão oral-oral seja a via primária nos países desenvolvidos, enquanto a transmissão fecal-oral (principalmente por meio de fontes de água contaminadas) é mais frequente nos países em desenvolvimento (2,23). Reinfecção ou recrudescência após erradicação efetiva pode ocorrer, sendo menor que 2% em adultos de países desenvolvidos e de 5 a 10% em adultos de países em desenvolvimento e em crianças (7).

1.1.4. Importância do Hp

Embora a maioria dos indivíduos portadores de Hp sejam assintomáticos (7,22), esse microrganismo é o principal causador de um amplo espectro de doenças em adultos e crianças, como gastrite aguda e crônica, úlceras gástricas e duodenais, anemia perniciosa, trombocitopenia, carcinomas gástricos e linfoma MALT (1,6,9,12,23). Essas patologias, secundárias à imunomodulação sistêmica e à resposta inflamatória na mucosa gástrica induzidas pelo Hp, podem acometer entre 15 e 20% da população geral com infecção pela bactéria ao longo da vida (24).

Estudos iniciais mostraram alta prevalência da infecção em pacientes com úlcera duodenal (80-95%), úlcera gástrica (65-95%), dispepsia (20-60%) e câncer gástrico (70-90%) (9), destacando que boa parte da população em geral desconhece a bactéria e as possíveis consequências desta infecção.

Nos últimos anos, o Hp vem ganhando importância por seu papel como principal fator ambiental adquirido na patogênese do câncer gástrico. Essa afecção é considerada a quinta neoplasia maligna mais frequente entre homens e mulheres em escala global e, conseqüentemente, um importante problema de saúde pública (25). O tipo adenocarcinoma responde por 95% dos casos e possui mau prognóstico, com alta mortalidade em curto prazo. Apesar de ser

considerada multifatorial, esta afecção maligna tem no Hp o principal fator etiológico comprovado por estudos de erradicação epidemiológica, laboratorial, molecular e bacteriana em humanos (13), sendo responsável por cerca de 90% dos casos (26). Tanto que, em 1994, a Organização Mundial de Saúde (OMS) o classificou como carcinógeno de classe I (9,13,22,23,27,28).

No Brasil, a neoplasia gástrica tem incidência intermediária - influenciada por variações regionais. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) para o período de 2023 a 2025, o país deve registrar 21480 novos casos anuais de câncer de estômago, com incidência de 9,94 casos por 100 mil habitantes (29). Excluindo-se os tumores de pele não melanoma, o câncer gástrico é o quinto mais frequente no Brasil. As taxas de incidência mais elevadas são observadas na região Sul (maior nível socioeconômico) para ambos os sexos. No entanto, é o segundo mais frequente em homens na região Norte (menos desenvolvida) e o quinto em mulheres na região Sul (29). Apesar da associação com fatores hereditários, genéticos e comportamentais (excesso de peso e alto consumo de álcool e tabaco) (29), estima-se que aproximadamente 80% dos tumores gástricos malignos estejam associados à infecção por Hp, dada a alta prevalência deste microrganismo na população brasileira (13).

Devido à preocupação crescente com as complicações relacionadas à infecção pelo Hp em adultos, atualmente o tratamento é recomendado em caso de detecção desta bactéria mesmo em pacientes assintomáticos (7,30,31). Importante destacar que o Consenso de Kyoto (31) recomenda a terapia de erradicação do Hp para todos os indivíduos infectados, visando à redução do reservatório de pessoas capazes de transmitir a infecção e prevenir os custos relacionados ao diagnóstico, tratamento e complicações das doenças evitáveis associadas ao Hp. Essa prática também é apoiada pelos resultados de uma revisão sistemática de seis estudos randomizados, os quais avaliaram que a terapia de erradicação do Hp para prevenir o câncer gástrico em indivíduos saudáveis e assintomáticos promoveu uma redução significativa na incidência desta neoplasia (22).

1.1.5. Métodos diagnósticos

Há vários métodos diagnósticos utilizados para a detecção do Hp. A escolha de um ou mais testes de diagnóstico depende das condições clínicas, da experiência do médico, da disponibilidade, do custo, da sensibilidade e da especificidade. Os testes diagnósticos podem ser classificados como invasivos e não invasivos.

Os métodos invasivos são baseados na pesquisa da bactéria nos fragmentos de tecido gástrico coletados por EDA. Estes incluem o teste rápido de urease (RUT), a histologia e a cultura bacteriana. O exame endoscópico permite uma avaliação detalhada da mucosa gástrica e tem como principal limitação o fato de ser invasivo (22). Além disso, os testes invasivos apresentam desvantagens que incluem o alto custo e a necessidade de infraestrutura especializada, fatores que podem dificultar a acessibilidade a esses exames.

Os métodos não invasivos, desenvolvidos para se evitar a EDA, classicamente incluem a sorologia, a pesquisa do antígeno fecal (SAT) e o teste respiratório com ureia marcada com carbono 13 ou 14 (^{13}C -UBT ou ^{14}C -UBT). Uma limitação desses métodos é que eles podem detectar apenas a presença do Hp na mucosa gástrica, mas não fornecem informações sobre a suscetibilidade dessa bactéria aos antibióticos (22).

Já o teste molecular por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) é uma opção emergente na detecção direta do Hp sem a necessidade de cultura. Pode ser classificado tanto como teste invasivo quanto não invasivo, quando se utiliza como substrato biópsia gástrica ou amostras de fezes, respectivamente.

No Brasil, é rotina clínica o diagnóstico do Hp utilizando-se o RUT e a histologia através do exame endoscópico. Quando indicado, o controle de erradicação dessa bactéria é realizado por meio da coleta de amostras gástricas para histologia através da EDA. Apesar do ^{13}C -UBT ser considerado o método não invasivo padrão-ouro no controle de erradicação e recomendado pelo IV Consenso Brasileiro sobre infecção pelo *Helicobacter pylori* desde 2018 (13), o teste foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA)

apenas em junho de 2023 (Anexo 1). Até então, estava disponível apenas em alguns centros de pesquisa, limitando sua disponibilidade na prática clínica.

Neste estudo, daremos ênfase a três métodos diagnósticos: ^{13}C -UBT, RUT e histologia.

1.1.5.1. Teste respiratório com ureia marcada com carbono-13 (^{13}C -UBT)

O UBT se baseia na detecção indireta da atividade da urease produzida pelo Hp, a qual converte a ureia em amônia e CO_2 . Uma dose de ureia marcada com um isótopo de carbono, ^{13}C ou ^{14}C , é ingerida pelo paciente. Em um paciente infectado, a atividade da urease na camada mucosa do estômago decompõe a ureia marcada, produzindo CO_2 marcado, o qual se difunde para as células epiteliais, é transportado na corrente sanguínea e, finalmente, exalado pelos pulmões. Uma amostra do ar expirado do paciente pode ser medida para determinar a quantidade de CO_2 exalado e, com isso, a presença ou ausência de infecção por Hp (Figura 5). O ^{13}C é um isótopo natural, estável e não radioativo de carbono que é medido por espectrometria de massa de razão isotópica. Permite a repetição do teste, conforme necessário, e é seguro mesmo em crianças e mulheres grávidas. O ^{14}C é um isótopo radioativo de carbono que é medido por espectrometria de infravermelho. Apesar do baixo custo, o ^{14}C vem perdendo preferência para o uso do ^{13}C (1,4,7,9) devido à sua natureza radioativa.

Por ser não invasivo, o UBT apresenta a vantagem de detectar infecção ativa pelo Hp, independente de possível erro de amostragem associado à biópsia endoscópica e à distribuição desigual de Hp na mucosa gástrica (32).

Segundo Graham *et al.* (33), o ^{13}C -UBT é o teste padrão-ouro não invasivo para detectar a infecção ativa por Hp, de baixo custo e fácil execução (3,7,13). A dose da ureia marcada com ^{13}C para adultos varia entre 50 e 100 mg, mas a dose de 75 mg é a mais recomendada e adotada em ensaios clínicos e kits comerciais (13), com valores de sensibilidade e de especificidade variando

entre 95 e 100% (3,5,7). O intervalo de tempo entre a ingestão da solução contendo ureia marcada com carbono e a coleta da segunda amostra de ar expirado pode variar entre 10 e 30 minutos, dependendo do kit utilizado (34).

Segundo o IV Consenso Brasileiro sobre Infecção pelo *Helicobacter pylori* (2018) (13), o ^{13}C -UBT é considerado a primeira escolha na investigação de dispepsia em indivíduos com menos de 40 anos, sem sintomas e/ou sinais de alarme e no controle da erradicação desta bactéria em adultos e crianças com idade maior que 6 anos no Brasil. Best *et al.* (35) compararam a eficácia diagnóstica entre os métodos não invasivos (^{13}C UBT, ^{14}C -UBT, sorologia e SAT) e demonstraram que o ^{13}C -UBT apresentou melhor desempenho na detecção do Hp entre os testes.

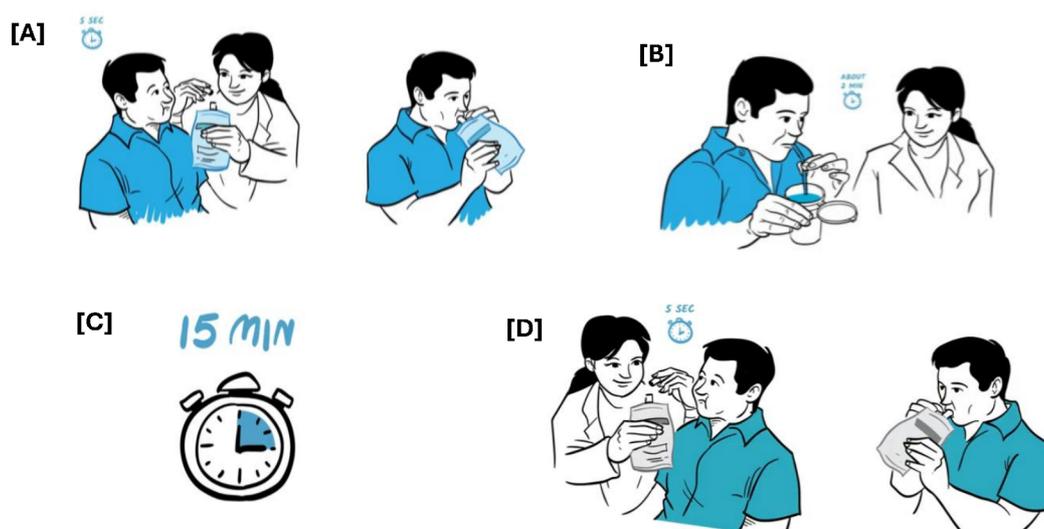


FIGURA 5: Esquema representativo da coleta do ^{13}C -UBT para Hp – IDkit Hp two. [A] Coleta da amostra de ar inicial por aproximadamente 5s para obter uma amostra de ar basal, que será usada como referência. [B] Ingestão da solução de ureia marcada com ^{13}C . [C] Tempo de reação para permitir que o Hp, se presente na mucosa gástrica, quebre a ureia em amônia e CO_2 . [D] Coleta da amostra de ar por aproximadamente 5s pós-ingestão da solução de ureia.

FONTE: Imagens extraídas do vídeo *BreathID | IDkit Hp TWO* – YouTube. 2019. Disponível em < <https://www.youtube.com/watch?v=wcOYDkWt2XA> > (36).

Apesar de sua precisão, seus resultados podem ser afetados pelo esvaziamento gástrico acelerado, cirurgia gástrica (37) e pela exposição à

terapia com antibióticos, inibidores de bomba de prótons (IBPs) ou sais de bismuto (27). O sangramento também compromete o desempenho diagnóstico do ^{13}C -UBT, sendo recomendado que o teste deve ser realizado somente após a completa recuperação (3). Essencial destacar que alguns estudos discordantes reportaram que a acurácia do ^{13}C -UBT não foi significativamente afetada pelo uso do IBP pantoprazol a curto prazo (13). Uma importante variável limitante do teste é a concentração insuficiente de CO_2 nas bolsas de teste das amostras, portanto, o exame e o manuseio adequados dessas bolsas devem ser exercidos (23).

1.1.5.2. Teste de urease (RUT)

O RUT é baseado na produção da enzima urease pelo Hp e na presença dessa enzima na mucosa gástrica. É considerado método invasivo, pois utilizam-se uma amostra do antro e uma do corpo gástrico coletadas por EDA. Essas amostras são colocadas numa solução contendo um indicador de pH e ureia, a qual será convertida em amônia e CO_2 na presença do Hp, levando a uma mudança na coloração da solução em consequência de um aumento do pH (Figura 6).

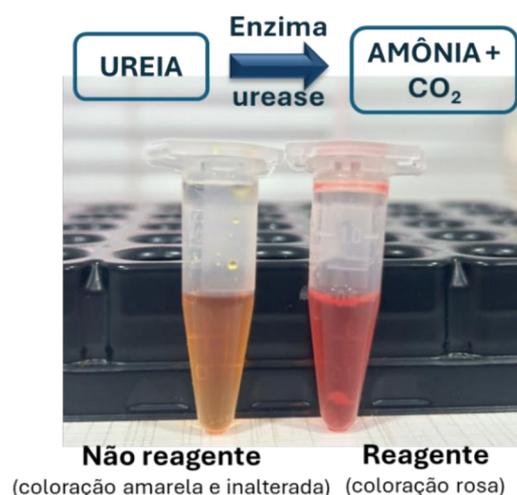


FIGURA 6: Representação ilustrativa do RUT – na presença do Hp, a enzima urease produzida pela bactéria converte ureia em amônia e CO_2 , resultando na mudança da coloração do reagente de amarelo para rosa, indicando infecção positiva.

FONTE: a autora

Esse teste é amplamente utilizado por ser rápido, barato, de fácil execução e altamente específico (13). Os RUTs disponíveis comercialmente apresentam especificidade de 95% a 100%, mas sua sensibilidade é moderada (84% a 95%) (7,10,12), podendo ser afetada se menos de 10^4 células bacterianas estiverem presentes na amostra gástrica, levando a resultados falso-negativos (22). Portanto, não é recomendado para o controle de erradicação (13). Adicionalmente, o tratamento com IBPs, antibióticos e compostos de bismuto, assim como nos casos de acloridria, metaplasia intestinal e sangramento por úlcera gástrica podem levar a resultados falso-negativos (3,38).

Resultados falso-positivos desse teste são possíveis na presença de microrganismos que apresentam atividade da urease, quando isolados na cavidade oral e/ou no estômago, como *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae* e *Citrobacter freundii* (3).

1.1.5.3. Histologia

A histologia é atualmente o método invasivo padrão-ouro para a detecção direta da infecção por Hp. É realizada de acordo com o sistema atualizado de Sydney (39,40), que também permite a avaliação das alterações morfológicas na mucosa gástrica (7,13). É um método considerado relativamente demorado e de alto custo. Sua acurácia depende de vários fatores, como a experiência do patologista, a densidade da colonização por Hp na mucosa gástrica, a qualidade e quantidade da amostra coletada, a técnica de coloração e a avaliação subjetiva das alterações teciduais (22). De acordo com Dixon *et al.* (39), indica-se a coleta de pelo menos dois fragmentos do antro e dois do corpo da pequena e grande curvatura do estômago por EDA para aumentar a sensibilidade do exame.

Em relação às técnicas de coloração, são utilizadas a hematoxilina-eosina (HE), o Giemsa (GE) e a imunohistoquímica (IH). A coloração por HE é a mais comumente utilizada (Figura 7) e também contribui para a avaliação das células inflamatórias (3). O GE atua como técnica adicional para facilitar a identificação bacteriana e é o preferido por ser simples, sensível e barato. Já a

IH é o método mais sensível e específico para detectar o Hp, mas é demorada e cara.

A sensibilidade e a especificidade da histologia são de até 100%, permitindo-se usá-la como padrão-ouro para determinar a sensibilidade de outros testes (3,10,13). É um dos métodos para avaliar a erradicação do Hp (13), entretanto sua principal desvantagem é ser um teste invasivo. Ainda assim, é utilizada rotineiramente no Brasil com essa finalidade.

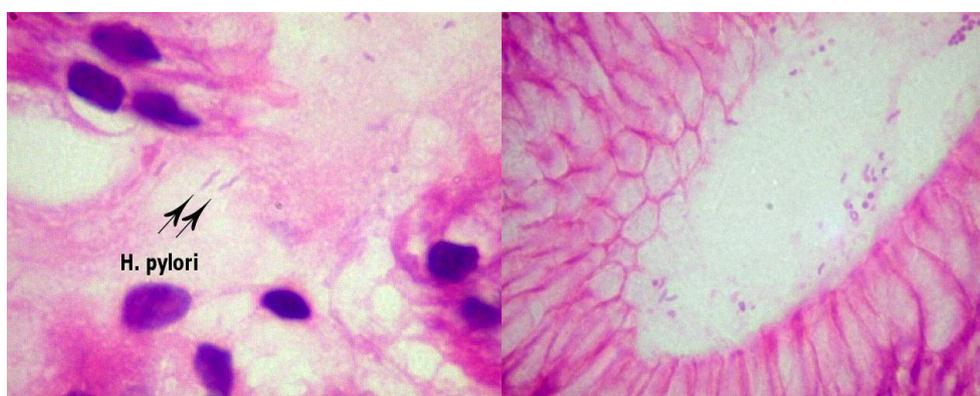


FIGURA 7: Hp em uma biópsia de mucosa gástrica corada por HE. Os bacilos têm forma levemente recurvada e são encontrados na superfície da mucosa ou nas criptas glandulares.

FONTE: Imagem retirada de Anatomia Patológica Especial/UNICAMP. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/bihelicobacter.html> (41).

1.2. Obesidade

1.2.1. Definição

A obesidade é uma condição crônica, multifatorial e genética, decorrente do acúmulo de gordura no organismo. É considerada fator de risco para outras condições crônicas não transmissíveis, como doenças cardiovasculares, neoplasias e diabetes mellitus do tipo 2 (DM2) (42). Em geral, é mais prevalente em mulheres, pessoas com baixa escolaridade e de raça/cor preta (43). A exata etiologia é desconhecida (44), porém fatores condicionantes

incluem a alimentação rica em gorduras e açúcares, o consumo excessivo de alimentos ultraprocessados, sedentarismo e complexos processos biopsicossociais (45).

Evidências na literatura apontam que o tecido adiposo humano é uma fonte primária de mediadores inflamatórios (46), os quais promovem a ativação constante do sistema imunológico inato. Essa ativação leva a um estado de inflamação crônica de baixo grau que afeta a homeostase metabólica (47) e gera impactos anatômicos e fisiológicos com importantes implicações para o desenvolvimento de outras condições crônicas e de doenças mais graves (48).

A obesidade é geralmente classificada pelo índice de massa corpórea (IMC), método padrão internacionalmente aceito e amplamente utilizado, sendo calculado pelo peso corporal em quilograma dividido pela altura em metro quadrado (kg/m^2). O IMC varia com a idade e a etnia. A classificação proposta pela OMS distribui os indivíduos em cinco categorias diferentes, independente do sexo. É considerado normal quando o IMC está entre 18,5 e 24,9 kg/m^2 , sobrepeso entre 25 e 29,9 kg/m^2 , obesidade grau I entre 30 e 34,9 kg/m^2 , obesidade grau II entre 35 e 39,9 kg/m^2 e obesidade grau III quando igual ou superior a 40 kg/m^2 . A obesidade mórbida é considerada obesidade grau III ou obesidade grau II associada às comorbidades relacionadas a essa doença. Cabe ressaltar que a interpretação do IMC pode variar conforme o sexo, pois homens e mulheres têm diferenças naturais na composição corporal, como porcentagem de gordura e massa muscular. O IMC não fornece uma ideia precisa sobre os riscos que o excesso de peso afeta na saúde da composição corporal, como a proporção de peso que consiste em gordura ou a distribuição de gordura corporal.

1.2.2. Epidemiologia

A OMS considera a obesidade como uma grave epidemia mundial. De acordo com o *Atlas Mundial da Obesidade* (43) publicado em 2024, o número estimado de pessoas adultas com $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ era cerca de 2,2 bilhões em 2020. A projeção para 2035 é de 3,3 bilhões, o que representaria mais de 54%

da população adulta do planeta. Já a expectativa global de crianças e adolescentes (entre 5 e 19 anos) com IMC elevado para 2035 é de mais de 770 milhões, o que representaria cerca de 39% desses indivíduos mais jovens. Além disso, o documento indica que 79% dos adultos e 88% das crianças com excesso de peso e obesidade viverão em países de baixa e média renda até 2035.

No Brasil, o sobrepeso e a obesidade vêm aumentando em todas as faixas etárias, em ambos os sexos e em todos os níveis sociais, sendo a velocidade de crescimento mais expressiva em pessoas com baixa renda familiar, mulheres, raça preta e outras etnias minoritárias (49). Dados da pesquisa de 2023 do Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) (49) (Figura 8), ligado ao Ministério da Saúde, mostraram que 24,3% dos brasileiros têm obesidade e 61,4%, sobrepeso.

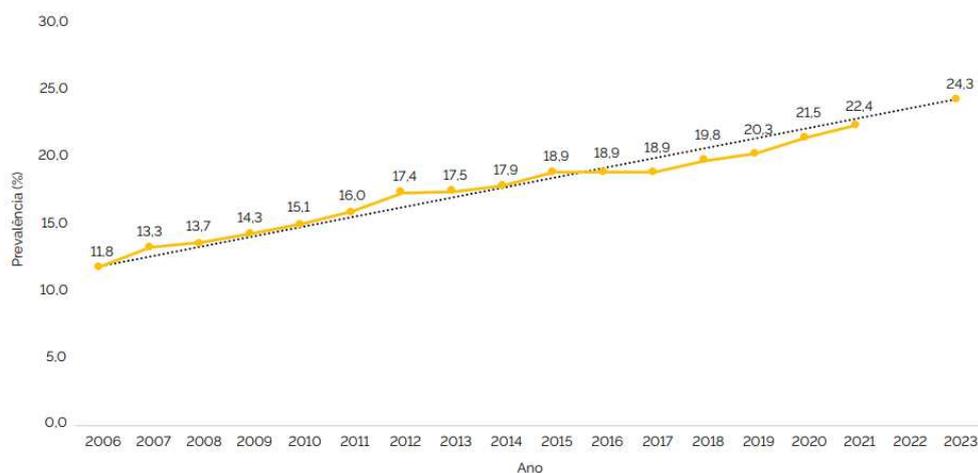


FIGURA 8: Prevalência de obesidade em adultos > 18 anos, conforme o Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL) – Brasil, 2006 a 2023. *Em 2022, não houve coleta de dados.

FONTE: Brasil. Secretaria de Vigilância em Saúde e Meio Ambiente. Boletim epidemiológico, 2024 (49).

1.2.3. Importância e impactos da obesidade na saúde

A obesidade é um dos mais importantes fatores de risco para o surgimento de condições crônicas não transmissíveis (CCNT), a partir de disfunções orgânicas secundárias ao acúmulo de gordura corporal. Dentre as CCNT, estão os distúrbios metabólicos (incluindo o DM2), as doenças articulares degenerativas, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), as doenças cardiovasculares, o acidente vascular cerebral (AVC), a doença renal crônica, a doença hepática esteatótica associada a distúrbio metabólico (MASLD) e vários tipos de câncer (50). Também está associada a doenças infecciosas, de modo que certas infecções podem desencadear um aumento na adiposidade, como as causadas por adenovírus humano 36, vírus influenza, vírus da imunodeficiência humana (HIV) e, apesar de controversa, pelo Hp (51).

Estimativas mostram que a obesidade colabora com aproximadamente 58% dos casos de DM2, 21% das cardiopatias isquêmicas e de 8 a 42% com certos tipos de câncer. Em 97 estudos que avaliaram mais de 2,88 milhões de indivíduos e mais de 270 mil mortes, foi reportado que a obesidade, especialmente a mórbida, está associada à mortalidade significativamente maior em comparação com o peso normal (50).

O tratamento das condições associadas ao sobrepeso e à obesidade gera um impacto econômico significativo nos sistemas de saúde. Esse impacto vai além dos gastos com cuidados médicos, abrangendo também custos sociais, como a redução da qualidade de vida, dificuldades de inserção social, queda na produtividade, aposentadorias precoces e mortalidade. Nos Estados Unidos, estima-se que os custos médicos anuais atinjam 147 bilhões de dólares para adultos e 14,3 bilhões de dólares para crianças e adolescentes com obesidade, enquanto a perda de produtividade, devido ao absenteísmo e à morte precoce, adiciona cerca de 66 bilhões de dólares anuais. No Brasil, estudos indicam que o Sistema Único de Saúde (SUS) desembolsa aproximadamente 3,6 bilhões de reais por ano com o tratamento dessas condições, dos quais 2,4 bilhões de reais são destinados ao tratamento hospitalar e 1,2 bilhão de reais ao atendimento ambulatorial (52).

1.2.4. Tratamento

O tratamento da obesidade envolve controle alimentar com dietas hipocalóricas, atividades físicas regulares, terapia comportamental e psicológica, e, eventualmente, uso de medicamentos anorexígenos e sacietógenos. No entanto, tais métodos frequentemente falham em proporcionar perda de peso significativa e sustentável a longo prazo.

Dados de alta qualidade de ensaios clínicos randomizados estabelecem que a cirurgia bariátrica e metabólica é mais eficiente do que intervenções médicas ou de estilo de vida na perda e manutenção sustentada do peso em pacientes com obesidade mórbida. Além disso, os procedimentos bariátricos contribuem para a remissão do DM2, mesmo em pacientes com obesidade inicial e IMC entre 30 e 34,9 kg/m² (53).

Segundo a Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM) (53), as cirurgias bariátricas, independentemente da técnica a ser utilizada, estão indicadas nas situações abaixo:

- I. Em relação à massa corpórea:
 - a. IMC > 40 kg/m², independentemente da presença de condições crônicas;
 - b. IMC entre 35 e 39,9 kg/m² na presença de condições crônicas;
 - c. IMC entre 30 e 34,9 kg/m² na presença de condições crônicas graves e intratabilidade clínica.

- II. Em relação à idade: indicada entre 18 e 65 anos, podendo também ser consideradas idades:
 - a. Inferior a 16 anos, mediante avaliação de riscos pelo cirurgião e equipe multidisciplinar, com registro e documentação minuciosos, além da aprovação expressa dos pais ou responsáveis. Esse procedimento é indicado também para pacientes com Síndrome de Prader-Willi ou outras condições

genéticas similares, desde que a família consinta e se comprometa com o acompanhamento a longo prazo do paciente;

b. Entre 16 e 18 anos, quando houver indicação e consenso estabelecido entre a família e a equipe multidisciplinar;

c. Superior a 65 anos, com base em uma avaliação individualizada pela equipe multidisciplinar, levando em conta o risco cirúrgico, condições crônicas e limitações orgânicas relacionadas à idade, expectativa de vida e os possíveis benefícios do emagrecimento.

- III. Em relação ao tempo da condição: pelo menos 2 anos possuindo IMC e condições crônicas em faixa de risco, ter realizado tratamentos convencionais prévios e ter tido insucesso ou recidiva do peso através de dados colhidos na história clínica.

Existem diferentes técnicas de cirurgia bariátrica descritas, podendo ser divididas de acordo com seus princípios de funcionamento em restritivas e mistas. As cirurgias mistas, por sua vez, são subdivididas em predominantemente restritiva e predominantemente disabsortiva, e se baseiam na redução da capacidade gástrica e na derivação gastroentérica.

Os tipos de procedimentos cirúrgicos mais utilizados são a gastrectomia vertical com derivação gastrojejunal em Y de Roux (também chamada de bypass gástrico) e a gastrectomia vertical (também chamada de *sleeve gastrectomy*) (Figura 9).

A cirurgia de bypass é a técnica mais utilizada no Brasil, correspondendo, segundo a SBCBM (53), a 75% das cirurgias bariátricas realizadas no país. Consiste na divisão do estômago em duas partes assimétricas, uma tubular com cerca de 5cm de extensão, que faz parte do

trânsito alimentar, e outra vertical denominada exclusiva, a qual permanece na cavidade abdominal. Já a técnica da gastrectomia vertical é a mais utilizada nos Estados Unidos (54,55) e se baseia na redução do estômago em cerca de 80%, deixando um tubo estreito ou "manga".

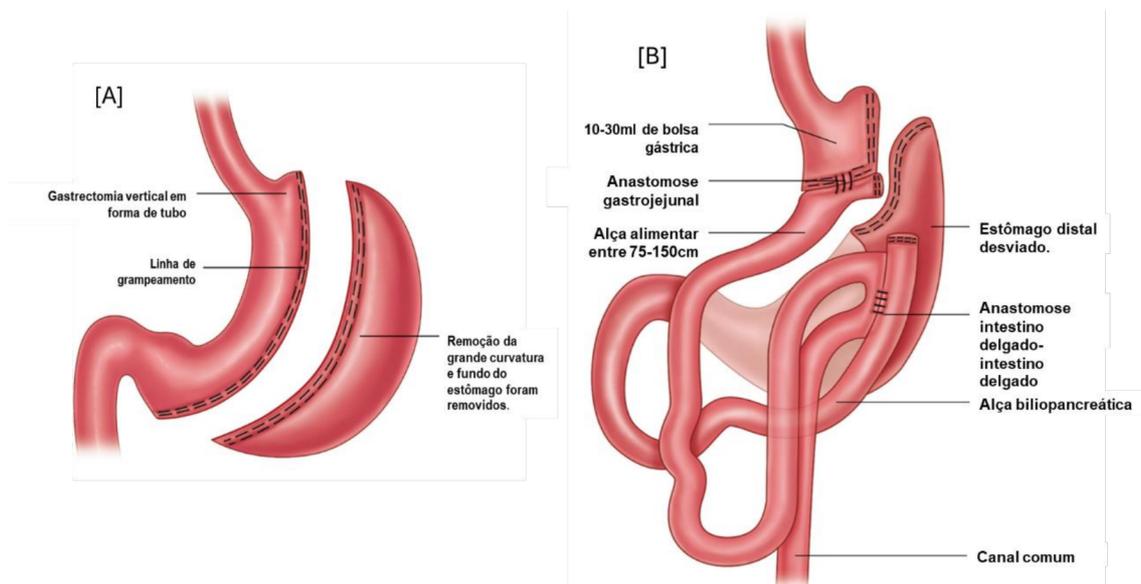


FIGURA 9: Representação ilustrativa da cirurgia bariátrica pela técnica de gastrectomia vertical (*sleeve gastrectomy*) [A] e de bypass gástrico com reconstrução em Y de Roux [B]. Na figura [A] observa-se grande parte do estômago excluída do trânsito alimentar, resultando em um estômago estreito e tubular, semelhante a uma "manga". Na figura [B] o coto gástrico é conectado desviando uma porção significativa do estômago e do intestino inicial.

FONTE: Borg CM e Deguara J, 2023 (56).

1.3. Relação Hp vs. obesidade

1.3.1. Prevalência do Hp na obesidade

A prevalência do Hp nos indivíduos com obesidade é altamente variável e controversa. Um estudo publicado por Carabotti *et al.*(28) mostrou que os candidatos à cirurgia bariátrica têm uma prevalência pré-operatória de Hp variando entre 8,7% em uma coorte alemã e 85,5% em uma coorte saudita. Estudo de Pintar *et al.* (57) envolvendo candidatos eslovenos para cirurgia bariátrica, reportou infecção por Hp 2,5 vezes maior entre os participantes com

obesidade mórbida do que entre a população com IMC normal. Por outro lado, há trabalhos que relataram prevalência menor desse patógeno em indivíduos com obesidade (58,59).

No Brasil, trabalhos que avaliaram candidatos ao procedimento bariátrico identificaram menor prevalência desse microrganismo em comparação com a população geral brasileira, com resultados variáveis. Estudos nacionais relataram prevalências que variaram de 37,5% em uma coorte baiana (60) a 53,2% em uma coorte gaúcha (61).

1.3.2. Influência do Hp no campo da cirurgia bariátrica

Atualmente, há discussões sobre a relevância do Hp no contexto da cirurgia bariátrica. As recentes diretrizes americanas e europeias sobre esse procedimento cirúrgico não são consistentes quanto ao manejo do Hp no pré-operatório.

A última atualização de 2019 da Sociedade Americana de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (62) propõe EDA em casos selecionados e triagem do Hp em indivíduos pertencentes a áreas de alta prevalência dessa bactéria. Já a diretriz europeia de 2020 da Federação Internacional para Cirurgia da Obesidade (63), não indica o rastreamento da bactéria, porém fornece recomendação condicional para utilização da EDA de rotina no pré-operatório para avaliar possíveis lesões no trato gastrointestinal superior e planejar mudanças no manejo cirúrgico conforme os achados endoscópicos.

Apesar disso, é importante ressaltar que uma publicação de 2023 de Chiappetta *et al.* (64), a qual entrevistou especialistas internacionais em cirurgia bariátrica sobre intervenções perioperatórias, revelou que mais de dois terços dos entrevistados realizam rotineiramente a EDA com biópsias e investigação do Hp no pré-operatório.

No Brasil, o Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade de 2006 (53) recomenda a realização de EDA para avaliar lesões da mucosa gástrica e pesquisa do Hp no pré-operatório, dada a alta prevalência

dessa bactéria na população brasileira. As últimas diretrizes de 2016 da Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (ABESO) (65) recomendam o exame endoscópico antes do procedimento bariátrico, porém não mencionam sobre o rastreamento do Hp.

Na literatura, os dados sobre a associação da infecção pelo Hp com complicações pós-operatórias são limitados e controversos (57,66–68).

As complicações poderiam ser decorrentes das manifestações inflamatórias e atróficas ocasionadas pela bactéria na mucosa gástrica (69), somadas ao estado inflamatório crônico decorrente da obesidade. Dentre as complicações pós-operatórias, são citadas úlceras marginais, perfurações de úlceras, deiscências anastomóticas, fístulas, sangramento, estenose do remanescente gástrico e piora dos sintomas relacionados às doenças gastrointestinais pré-existentes (dispepsia e DRGE) (57,68,70–72). Adicionalmente, o Hp poderia contribuir com complicações sistêmicas no pós-operatório, uma vez que foi reportado que a infecção aumenta o risco de TEV e eventos cardiovasculares (17,18).

Uma revisão sistemática e metanálise de 2023 (68), mostrou que em doze estudos houve maior taxa de complicações pós-operatórias gerais (como eventos adversos no sítio cirúrgico, complicações respiratórias, complicações cardiovasculares, vazamento da linha de grampos e sangramento) associada significativamente à presença de infecção por Hp em espécimes gástricos (OR: 1,56 [1,13 - 2,16], $p=0,007$).

Por outro lado, evidências sugerem que a infecção por esse microrganismo não está associada a complicações no pós-operatório da cirurgia bariátrica (17,57,73). Um estudo de 2022 (17) não identificou aumento do risco de eventos negativos na área operada nem da taxa de mortalidade após o procedimento cirúrgico nos participantes infectados. O estudo também ressaltou que a erradicação do Hp pode ser realizada no pós-operatório da cirurgia de gastrectomia vertical, com a justificativa de que esse tipo de técnica permite maior vigilância endoscópica.

1.3.3. Métodos diagnósticos na detecção do Hp em candidatos à cirurgia bariátrica

Há vários testes para o diagnóstico do Hp, no entanto, para indivíduos com obesidade candidatos ao procedimento bariátrico, ainda não há uma padronização do rastreio dessa bactéria nem uma definição sobre o método mais adequado.

Na literatura, diferentes abordagens foram aplicadas na investigação do Hp em indivíduos com IMC elevado, especialmente nos candidatos à cirurgia bariátrica, sendo poucos os estudos que compararam os diferentes métodos diagnósticos (28).

Cabe ressaltar que os indivíduos com obesidade apresentam alterações anatômicas e fisiometabólicas decorrentes da adiposidade que podem impactar nos resultados dos testes diagnósticos. Dentre essas alterações, têm-se: maior volume intragástrico (74), alterações no esvaziamento gástrico (37,75) e maior resistência das vias aéreas superiores (76,77).

O RUT e a histologia através de biópsias gástricas por EDA foram os testes mais utilizados nos estudos em candidatos ao procedimento bariátrico (51,52,55,57,60,75). O RUT requer a coleta de um fragmento do antro e outro do corpo, enquanto o método histológico exige quatro ou cinco fragmentos gástricos para um diagnóstico preciso. A coleta de múltiplos fragmentos gástricos, especialmente para histologia, prolonga o exame e aumenta os riscos de eventos cardiopulmonares e hipoxemia relacionados à sedação. Diante disso, alguns estudos em candidatos à cirurgia bariátrica utilizaram duas ou três amostras gástricas para histologia, conseguindo detectar o Hp em grande parte dos participantes (57). Entretanto, número menor de fragmentos pode comprometer a acurácia desse teste (39,64,79).

Dentre os métodos não invasivos relatados nos estudos em indivíduos com obesidade, têm-se o ¹³C-UBT, o SAT e a sorologia (28,51,80). Diversos estudos avaliaram a sorologia, detectando anticorpos contra Hp em mais de 50% dos participantes (28,51). Apesar disso, o teste sorológico não detecta infecção ativa, sendo útil para excluir a presença do microrganismo.

Wiggins *et al.* (81) relataram que o SAT poderia ser uma alternativa não invasiva para triagem da bactéria antes da cirurgia bariátrica, porém este método tem sensibilidade menor quando comparado ao ^{13}C -UBT, sendo indicado quando este último não está disponível (7,13,82). Na população geral, o ^{13}C -UBT é o exame preferencial dentre os métodos não invasivos, devido à alta eficácia na detecção do Hp (13). Contudo, considerando-se as peculiaridades anatômicas da obesidade, há dados limitados sobre o desempenho do ^{13}C -UBT em indivíduos com essa condição, especialmente estudos comparativos entre os métodos diagnósticos invasivos e não invasivos.

2. JUSTIFICATIVA

Atualmente, debate-se a importância do diagnóstico e do tratamento da infecção pelo Hp antes da cirurgia bariátrica. Muitos estudos, apesar de controversos, têm associado a infecção pela bactéria às complicações no pós-operatório.

Os consensos internacionais de prática clínica sobre cirurgia da obesidade não são consistentes em relação à triagem do Hp no pré-operatório, embora alguns indiquem o rastreamento em áreas de alta prevalência.

No Brasil, o consenso brasileiro sobre cirurgia bariátrica recomenda o rastreio do Hp, entretanto não há uma padronização dos métodos diagnósticos desse microrganismo para os candidatos a esse procedimento cirúrgico, sendo escassas as pesquisas que comparam os testes diagnósticos em indivíduos com IMC elevado, especialmente testes invasivos e não invasivos.

A comparação entre os métodos diagnósticos para Hp especificamente nos indivíduos com obesidade poderia ajudar na escolha do método mais adequado (em relação ao contexto clínico, eficácia, benefícios e custos), como também poderia garantir uma abordagem consistente e eficaz no pré-operatório de cirurgia bariátrica.

A determinação da prevalência do Hp nos candidatos à cirurgia bariátrica poderia fornecer um panorama epidemiológico nesta população. A avaliação da correlação da infecção com sintomas gastrointestinais e achados endoscópicos contribuiria para um melhor entendimento da apresentação clínica da infecção e na orientação de estratégias para o manejo da infecção por Hp no pré-operatório.

3. OBJETIVOS

Nos pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, o objetivo primário é:

- Comparar a acurácia do ^{13}C -UBT e do RUT com a histologia gástrica no diagnóstico de infecção pelo Hp.

Como objetivos secundários:

- Determinar a prevalência de infecção pelo Hp nesta população;
- Avaliar a correlação da presença de infecção por Hp com sintomas gastrointestinais e achados endoscópicos.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal prospectivo, realizado no Gastrocentro e no Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (HC/UNICAMP), no período de outubro de 2019 a fevereiro de 2022. A coleta de dados e a pesquisa foram temporariamente interrompidas entre 13 de março de 2020 e 12 de setembro de 2021, devido às orientações de distanciamento e precaução de contato respiratório impostas pela pandemia de doença por coronavírus 2019 (COVID-19).

Foram selecionados indivíduos com obesidade elegíveis para cirurgia bariátrica e com indicação de avaliação endoscópica pré-operatória de rotina. Conforme os critérios de inclusão e exclusão, os indivíduos selecionados foram convidados para participar do estudo e realizar o ^{13}C -UBT no mesmo dia da EDA, com agendamento prévio. A coleta de amostras gástricas para o RUT e para a histologia foi realizada durante exame de endoscopia. Foram comparados os resultados do ^{13}C -UBT, do RUT e da histologia nos indivíduos selecionados. Dados demográficos e antropométricos, sintomas clínicos e achados endoscópicos nesta população foram analisados.

4.2. Aspectos éticos

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, com o parecer registrado sob o número 3.639.228 e CAAE número 20396819.4.0000.5404, em 14/10/2019 (Apêndice 1).

4.3. Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão se baseiam na seleção de indivíduos elegíveis para cirurgia bariátrica, de acordo com os requisitos da SBCBM (53),

citados nas páginas 35 e 36, e na anuência com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 2).

Os critérios de exclusão foram:

- a. Impossibilidade de realizar a EDA, devido a condições crônicas não controladas;
- b. Eventos adversos que não justificariam prolongar o exame de EDA para coleta de fragmentos gástricos.

4.4. Seleção dos participantes

A seleção dos participantes foi realizada no Ambulatório de Cirurgia Bariátrica e Metabólica do HC/UNICAMP. Os indivíduos elegíveis para cirurgia bariátrica e que tinham indicação de EDA pré-operatória foram convidados a realizar o ^{13}C -UBT. A cada um deles foi aplicado pessoalmente o TCLE, detalhando-se a metodologia e os riscos e benefícios da pesquisa. Todos os participantes foram anuentes com o TCLE, sendo então feitos individualmente o agendamento e as orientações dos exames de ^{13}C -UBT e EDA para o mesmo dia. Os participantes foram instruídos a estarem sem uso de IBP por no mínimo 14 dias, como também sem uso de antibióticos e sais de bismuto por pelo menos 30 dias. Além disso, receberam orientação de realizar jejum de 8h antes dos exames.

4.5. Coletas de dados

O questionário foi aplicado individualmente no dia da realização dos exames. Nele, foram coletados e registrados dados demográficos, antropométricos, condições crônicas, uso de medicações (especialmente IBP, antibióticos e sais de bismuto), história de erradicação de Hp e sintomas gastroesofágicos (Apêndice 3). Os sintomas esofágicos foram definidos como azia/pirose, regurgitação e dor torácica; enquanto os sintomas gástricos incluíam dor e/ou desconforto epigástrico, náuseas e/ou vômitos, inchaço e saciedade precoce. Informações que os participantes não souberam relatar foram complementadas a partir dos prontuários médicos. Os achados do exame

endoscópico e os resultados dos testes diagnósticos também foram registrados no questionário. Posteriormente, todos os dados foram organizados e tabulados em uma planilha do Excel.

4.6. Coleta das amostras

Os exames de ^{13}C -UBT e EDA com coletas de biópsias foram, respectivamente, realizados no Laboratório especializado de Gastroenterologia e no Serviço de Endoscopia Digestiva no Gastrocentro/UNICAMP. Após a coleta do ^{13}C -UBT, os participantes aguardaram o período de jejum de 2h para EDA, durante o qual foi aplicado o questionário a cada um. Durante EDA, foram coletados fragmentos gástricos para RUT e histologia. As amostras gástricas coletadas foram encaminhadas aos respectivos laboratórios (Figura 10).

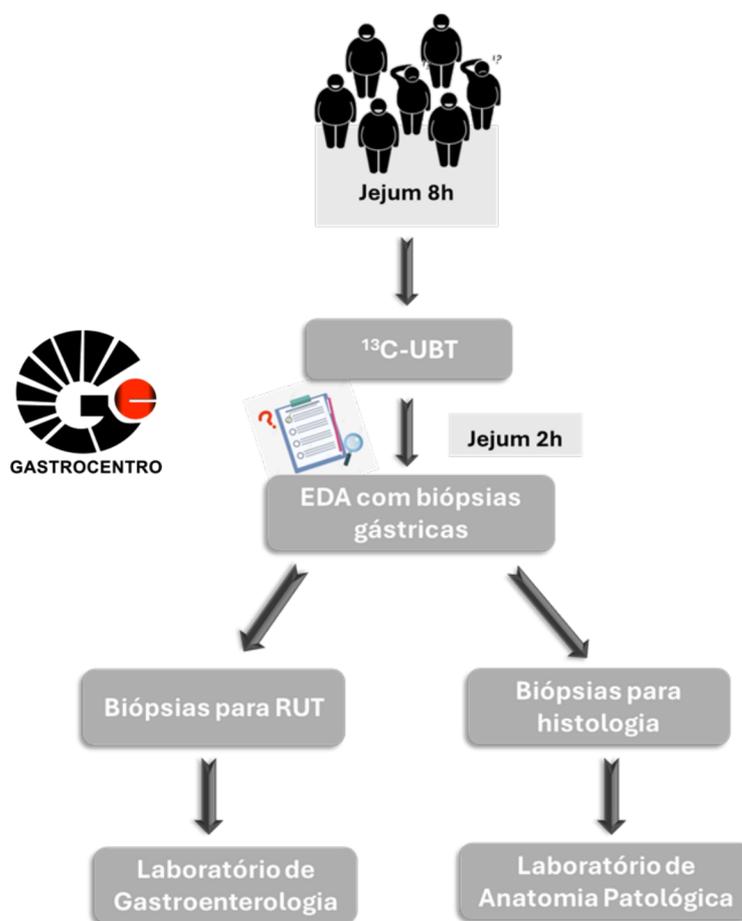


FIGURA 10: Esquema da realização da coleta de amostras para o estudo.

FONTE: a autora

4.6.1. ^{13}C -UBT

O ^{13}C -UBT foi realizado antes da EDA para se evitar um possível impacto na sensibilidade desse teste na vigência de sangramento após coleta de biópsias.

Os participantes foram submetidos ao ^{13}C -UBT após jejum de pelo menos 8h. O teste foi realizado no Laboratório de Hepatologia e Gastroenterologia do Gastrocentro/UNICAMP, aplicado pela equipe de biólogos e consistiu em três etapas:

1) Coleta de uma amostra do ar expirado basal em jejum depois de segurar a respiração por 4 a 5s, utilizando-se uma bolsa coletora azul, que foi lacrada logo após a obtenção da amostra de ar expirado basal;

2) Ingestão oral da ureia marcada com ^{13}C dissolvida em 200ml de água utilizando um canudo dentro de 2min;

3) Após 15min, coleta de outra amostra de ar expirado depois de segurar a respiração por 4 a 5s, utilizando-se outra bolsa coletora de cor cinza, que igualmente foi lacrada logo após a obtenção da amostra de ar expirado.

Foram obtidos os valores do delta com base na proporção $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$. Realizando-se a diferença entre os valores obtidos após a ingestão da ureia marcada e basal, obtém-se o delta over baseline (DOB). Valores do DOB acima de 5% foram considerados positivos.

Os canudos e as bolsas são descartáveis e foram fornecidos em um kit junto com a ureia marcada *IDkit Hp two (Exalenz, Israel)* (Figura 11). A análise da amostra foi realizada no laboratório especializado de Gastroenterologia do Gastrocentro/UNICAMP utilizando-se o equipamento *BreathID® (Hp Lab System, Exalenz, Israel)* (Figura 12) (Detalhes do equipamento no Anexo 1).



FIGURA 11: Kit utilizado para o ^{13}C -UBT (*IDkit Hp two*) - Laboratório Especializado de Gastroenterologia do Gastrocentro/UNICAMP.

FONTE: a autora



FIGURA 12: Equipamento *BreathID*[®] (*Hp Lab System, Exalenz, Israel*) utilizado para ^{13}C -UBT - Laboratório Especializado de Gastroenterologia do Gastrocentro/UNICAMP.

FONTE: a autora

4.6.2. Endoscopia Digestiva Alta (EDA)

Respeitando-se o tempo de jejum para líquidos proposto pelas diretrizes da Sociedade Americana de Anestesiologia de 2010 (83), após 2h da realização do ^{13}C -UBT, os participantes foram submetidos à EDA. Foi utilizado o endoscópio padrão (Fujinon EPX-4400, Saitama, Japão). Imediatamente antes

do exame endoscópico, receberam solução de dimeticona na dose de 40 gotas diluída em 50ml de água. Foi feita anestesia tópica da faringe com cloridrato de lidocaína spray a 10%, até dose máxima de 100mg. A sedação foi realizada a critério clínico, podendo incluir solução de fentanil (dose máxima de 50mcg), midazolam (dose máxima de 1mg) e propofol (conforme necessidade), administradas separadamente e de forma progressiva até atingir nível adequado de relaxamento e sedação. O aparelho foi inserido sob visão direta, permitindo a análise do esôfago, estômago e duodeno até a segunda porção. Foram avaliados a forma, a distensibilidade e o aspecto da mucosa, seguidos pela descrição dos achados endoscópicos. Para detecção do Hp foi feita primeiramente coleta para o RUT, a partir de dois fragmentos gástricos com pinça de biópsia, um do corpo e um do antro, os quais, por sua vez, foram imersos em um frasco contendo ureia e indicador de pH. O frasco foi encaminhado para o Laboratório de Gastroenterologia do Gastrocentro/UNICAMP.

Em seguida, foram coletados para a análise histológica, conforme o Protocolo de Sydney (39) , dois fragmentos do antro, dois do corpo e um da incisura, os quais foram imersos em três frascos separados contendo solução com formol a 12% e posteriormente enviados para o Laboratório de Anatomia Patológica do Gastrocentro/UNICAMP.

Os achados endoscópicos foram descritos da seguinte forma:

- a. Exame normal ou com achados mínimos (neste último incluímos a presença de edema e enantema de qualquer grau nas mucosas esofágica, gástrica e duodenal);
- b. Esofagite (inflamação com presença de erosão mucosa no esôfago distal), categorizada conforme classificação de Los Angeles (84), nos graus A, B, C e D;
- c. Gastrites erosiva (inflamação com erosão na mucosa gástrica), atrófica (inflamação com áreas de mucosa atrófica no estômago), nodular (presença de nodularidade na mucosa gástrica), conforme classificação endoscópica de gastrites proposta pelo Sistema Sydney (39);

- d. Úlceras gastroduodenais (lesões ≥ 3 mm com profundidade significativa na mucosa gástrica ou duodenal), conforme o grau de atividade pela classificação de Sakita (85), em estágios A, H e S;
- e. Bulboduodenite erosiva (inflamação com erosão na mucosa duodenal);
- f. Outros achados, descritos conforme respectivas classificações: hérnia de hiato, pólipos, varizes esofágicas e gástricas, neoplasia.

4.6.3. Teste de Urease (RUT)

A leitura do teste foi feita após 24h, sendo considerada positiva quando a cor do reagente mudou de amarelo para rosa.

4.6.4. Histologia

Para análise histológica das biópsias gástricas foram utilizadas colorações de HE e GE para identificar o Hp.

4.7. Definição de caso positivo

Consideramos como caso positivo o diagnóstico histológico de infecção por Hp, confirmado por dois patologistas que desconheciam os resultados dos demais testes.

4.8. Análise estatística

A análise estatística foi realizada pelo Serviço de Estatística da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Foi utilizado o programa computacional The SAS System for Windows (Statistical Analysis System), versão 9.4 – SAS Institute Inc., 2002-2008, Cary, NC, USA.

Para descrever o perfil da amostra foram feitas tabelas de frequência para as variáveis categóricas e para as variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas (n) e porcentagens (%) e as variáveis contínuas, como médias e desvio padrão. Os cálculos da média e da mediana dos dados foram semelhantes, indicando uma distribuição simétrica (ou normal) da nossa casuística. As comparações entre os grupos Hp positivo e Hp negativo foram realizadas com testes de qui-quadrado

ou exato de Fisher para variáveis categóricas e teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis, seguidos de teste de Dunn (se necessário) para variáveis numéricas.

A concordância entre os testes foi analisada utilizando o teste de McNemar, com o cálculo das medidas de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RVP) e razão de verossimilhança negativa (RVN).

A acurácia diagnóstica dos testes RUT e ^{13}C -UBT foi analisada através da área sob a curva de característica de operação do receptor (AUROC), cuja representação gráfica foi realizada através do software de uso livre easyROC disponível no website <http://biosoft.erciyes.edu.tr/app/easyROC/>. AUROC de 0,5 indica ausência de capacidade preditiva, enquanto AUROC de 0,9 a 1,0; 0,8 a 0,9 e 0,7 a 0,8 indicam capacidade preditiva excelente, boa e aceitável, respectivamente.

O nível de significância adotado para o estudo foi de 5%.

5. RESULTADOS

Dos 95 participantes que atenderam aos critérios de inclusão, três foram excluídos devido a impossibilidade de coletar todos os exames necessários para a pesquisa. Todos os três voluntários excluídos realizaram o ^{13}C -UBT. Entretanto, um voluntário foi impossibilitado de realizar a EDA, pois apresentava HAS não controlada antes do exame. Os outros dois voluntários apresentaram hipoxemia persistente durante a EDA, não justificando o prolongamento do exame para coleta das biópsias para RUT e histologia. Portanto, 92 participantes permaneceram como população do estudo (Figura 13).

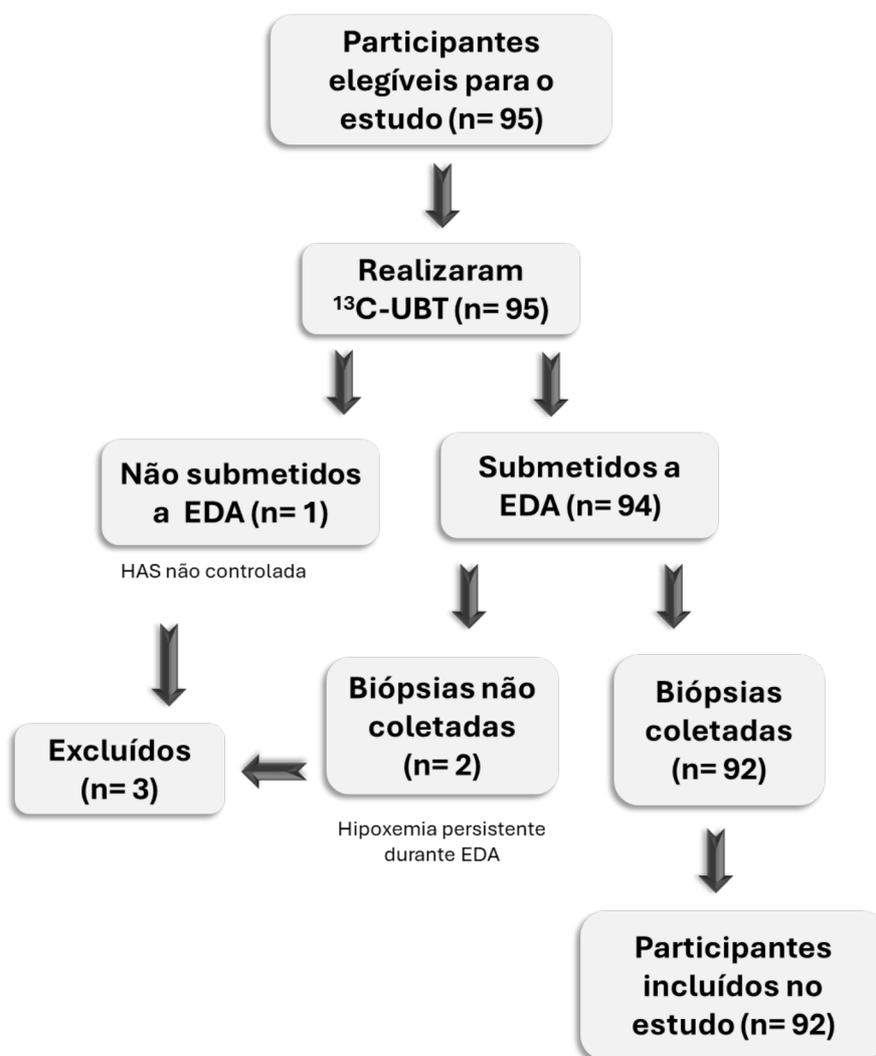


FIGURA 13: Fluxograma do processo de seleção dos participantes do estudo.

FONTE: a autora

5.1. Dados demográficos e antropométricos

Foram estudados 92 participantes, 83,7% do sexo feminino, com idade média de $41 \pm 10,8$ anos. O IMC médio foi de $41,8 \pm 5,2$ kg/m². Todos os participantes residiam no interior do estado de São Paulo e eram provenientes do SUS, com um perfil socioeconômico de baixa a média renda. 71,7% dos indivíduos apresentavam uma ou mais condições crônicas. A mais frequente foi a HAS (42,4%), seguida do DM2 (17,4%) e do hipotireoidismo (12%) (Tabela 1).

5.2. Diagnóstico de infecção

Baseando-se no critério histológico, 67/92 (72,8%) apresentaram diagnóstico de infecção por Hp. Não houve diferenças entre os dados demográficos, antropométricos e variáveis clínicas entre os grupos Hp negativo e positivo (Tabela 1).

TABELA 1: Comparação entre perfil clínico dos participantes vs. diagnóstico de infecção por Hp (média \pm DP) e n (%)

Variáveis	Total (n=92)	Hp negativo (n=25)	Hp positivo (n=67)	p value
Idade (anos)	41 \pm 10,8	39,1 \pm 9,4	41,7 \pm 11,3	0,31
Peso (Kg)	113,1 \pm 17,6	111,9 \pm 17,2	113,5 \pm 17,9	1,00
IMC	41,8 \pm 5,2	40,8 \pm 5,5	42,2 \pm 5	0,32
Sexo feminino	77 (83,7)	21 (84)	56 (83,6)	1,00
Condições crônicas	66 (71,1)	20 (80)	46 (68,7)	0,28
HAS	39 (42,4)	12 (48)	28 (41,8)	0,59
DM2	16 (17,4)	3 (12)	13 (19,4)	0,54
Hipotireoidismo	11 (12)	3 (12)	8 (11,9)	1,00
Outras	40 (43,5)	13 (52)	26 (38,8)	0,25
Tabagismo	3 (3,3)	2 (8)	1 (1,5)	0,17

Nota: DP – desvio padrão; Kg – quilogramas; IMC – Índice de massa corporal; HAS - Hipertensão Arterial; DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2.

5.3. Sintomas gastroesofágicos

A maioria dos indivíduos (67,3%) não apresentou sintomas gastroesofágicos. Dentre os participantes sintomáticos (32,7%), os sintomas gástricos foram os mais frequentes. Não houve correlação entre a infecção por Hp e sintomas esofágicos ou gástricos (Tabela 2).

TABELA 2: Comparação entre os sintomas vs. diagnóstico de Hp n (%)

Variáveis	Total (n=92)	Hp negativo (n=25)	Hp positivo (n=67)	p value
Ausência de sintomas	62 (67,3)	18 (72)	44 (65,7)	0,56
Sintomas esofágicos	12 (13)	3 (12)	9 (13,4)	1,00
Sintomas gástricos	29 (31,5)	7 (28)	22 (32,8)	0,65

5.4. Achados endoscópicos

Mais da metade dos voluntários apresentou alguma alteração na EDA, não havendo diferenças entre os grupos Hp negativo e positivo (56% vs. 56,7%, $p=0,95$). Os achados endoscópicos mais frequentes foram gastrite erosiva, seguida de esofagite em ambos os grupos. A prevalência de úlceras gastroduodenais foi baixa e não houve diferença em relação à infecção por Hp (4 vs. 4,5%; $p=1,00$) (Tabela 3).

TABELA 3: Comparação e entre os achados endoscópicos vs. diagnóstico de Hp, n (%)

Variáveis	Total (n=92)	Hp negativo (n=25)	Hp positivo (n=67)	p value
EDA alterada	52 (56,5)	14 (56)	38 (56,7)	0,95
Esofagite	17 (18,4)	3 (12)	14 (20,9)	0,38
Gastrite erosiva	42 (45,6)	13 (52)	29 (43,3)	0,48
Gastrite atrófica	3 (3,2)	0 (0)	3 (4,5)	0,56 (*)
Gastrite nodular	5 (5,4)	0 (0)	5 (7,5)	0,32 (*)
Úlceras gastroduodenais	4 (4,3)	1 (4)	3 (4,5)	1,00
Bulboduodenite erosiva	11 (11,9)	1 (4)	10 (14,9)	0,27

Nota: (*) Cálculo através do teste exato de Fisher, pois o valor de n para o grupo "Hp negativo" foi zero.

5.5. Comparação entre os testes diagnósticos

A positividade dos testes para infecção por Hp foi de 72,8% (histologia), 47,8% (^{13}C -UBT) e 47,8% (RUT). Considerando a histologia como padrão-ouro para o diagnóstico de infecção por Hp, o ^{13}C -UBT e o RUT apresentaram desempenho semelhante. A acurácia de ambos os testes foi de 82,8%, com especificidade e VPP de 100% e sensibilidade de 65,7% (Tabela 4). O RUT e o ^{13}C -UBT apresentaram concordância estatisticamente significativa com a histologia ($p < 0,0001$).

A análise individual dos resultados revelou uma concordância de 100% entre o ^{13}C -UBT e o RUT, sendo que os mesmos participantes testaram positivo para ambos os métodos. Por sua vez, todos esses participantes também apresentaram resultado positivo na histologia. No entanto, houve discordância de 25% entre os resultados do ^{13}C -UBT e do RUT com a histologia (Apêndice 4

– “Tabelas comparativas dos resultados dos métodos diagnósticos para Hp por participante”).

TABELA 4: Análise de acurácia diagnóstica do ^{13}C -UBT e do RUT

Variáveis	Valor	IC 95%
Sensibilidade	65,7%	53,1 – 76,8%
Especificidade	100%	86,3% – NC
VPP	100%	91,7 – NC
VPN	52,1%	39,1 - 100%
RVP	NC	NC
RVN	0,343	0,247– 0,478
Acurácia Global	82,8%	77,1 – 88,6

Nota: NC - não calculável; VPP - Valor Preditivo Positivo; VPN - Valor Preditivo Negativo; RVP - Razão de Verossimilhança Positiva; RVN - Razão de Verossimilhança Negativa.

A AUROC para o ^{13}C -UBT e o RUT foi de 0,82 (IC 95%, 0,77 – 0,88), indicando que ambos os testes apresentaram boa acurácia quando comparados à histologia (Figura 14).

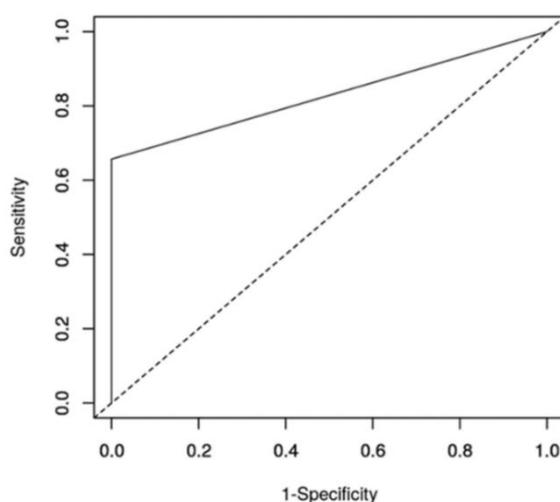


FIGURA 14: Representação gráfica da análise de acurácia diagnóstica dos testes ^{13}C -UBT e RUT. A AUROC para ambos os testes foi de 0,82, indicando uma boa capacidade diagnóstica quando comparada à histologia.

FONTE: a autora

6. DISCUSSÃO

No presente estudo, observamos que a positividade para Hp nos candidatos à cirurgia bariátrica foi alta (72,8%), baseando-se no critério histológico (39). Trabalhos brasileiros envolvendo candidatos ao procedimento bariátrico mostraram diferentes prevalências de Hp em indivíduos com IMC elevado. Estudo gaúcho de Dietz *et al.* (61) reportou prevalência de 53,2%, enquanto o mineiro de Maksud *et al.* (86), encontrou prevalência de 50%. Em contrapartida, o estudo baiano de Almeida *et al.* (60) reportou prevalência de 37,5%. Essas discrepâncias se devem principalmente à metodologia utilizada para o diagnóstico da infecção, às variações geográficas e às condições socioeconômicas dos participantes. Nosso resultado pode refletir a alta prevalência do Hp relatada na população geral brasileira (70-90%) (13).

Considerando a histologia como padrão-ouro, conforme o protocolo Sydney (39), o RUT e o ^{13}C -UBT apresentaram desempenhos semelhantes, com sensibilidade de 65,7% e especificidade de 100%. Ambos os testes apresentaram concordância de 100% entre si. No entanto, na população geral, o ^{13}C -UBT apresenta sensibilidade de 97,6% e especificidade de 98% (em relação à histologia) (87), enquanto o RUT, sensibilidade entre 84% e 95%, e especificidade de 95% a 100% (7,10,12).

Importante ressaltar que indivíduos com obesidade apresentam alterações anatômicas e fisiometabólicas que podem comprometer a sensibilidade do ^{13}C -UBT e do RUT. A menor sensibilidade do ^{13}C -UBT nessa população pode estar relacionada a fatores como maior volume intragástrico, levando à menor carga bacteriana e à distribuição irregular da ureia no estômago (74); alterações no esvaziamento gástrico, reduzindo o contato entre a ureia e a mucosa infectada (37,75), e maior resistência das vias aéreas superiores, contribuindo para a excreção reduzida de CO_2 (76,77). Já a sensibilidade do RUT pode ser reduzida devido à maior capacidade do estômago nesses indivíduos, levando a erros de amostragem na coleta de fragmentos gástricos. Considerando que os mesmos participantes que testaram positivos no RUT e no ^{13}C -UBT tiveram esses resultados confirmados pela histologia, e levando em conta a natureza invasiva do RUT em comparação com a não invasiva do ^{13}C -UBT, além do fato de que todos os participantes deste estudo não fizeram uso

de IBP, antibióticos e/ou sais de bismuto, levantamos a hipótese de que a atividade de urease nesses indivíduos seria baixa. Estudos adicionais são necessários para avaliar a sensibilidade destes métodos em indivíduos com obesidade, como também é essencial investigar se a produção de urease pelo Hp é realmente menor ou se é afetada por fatores relacionados à obesidade.

Observamos boa acurácia do RUT e do ^{13}C -UBT em diagnosticar o Hp, a qual foi de 82,8% através da análise da AUROC, indicando uma boa capacidade em detectar o Hp nos indivíduos com obesidade em relação à histologia.

Muito se tem debatido sobre o impacto do Hp nas complicações pós-operatórias da cirurgia bariátrica. Não há consenso entre as principais diretrizes internacionais sobre o manejo do Hp no pré-operatório. Apesar de controversas, evidências mostram que a infecção pelo Hp está significativamente associada às complicações pós-operatórias desse procedimento cirúrgico.

Há trabalhos que mostram que o risco de úlceras marginais pós-bypass é maior em pacientes positivos para Hp (88), assim como o risco de perfurações dessas úlceras, deiscências anastomóticas, fístulas, sangramento e estenose do coto gástrico. Uma revisão sistemática e metanálise (67) envolvendo um total de 259.837 participantes, analisou quinze estudos, os quais foram divididos em dois grupos: Hp positivo com e sem terapia de erradicação no pré-operatório. No grupo Hp positivo sem terapia de erradicação, a ocorrência de úlceras marginais variou de 0,5 a 31,2%, de fístulas de 0,9 a 1,9%, sangramento de 1,5 a 1,6% e estenoses de 3,0 a 9,5%. Por outro lado, no grupo Hp positivo submetido à terapia de erradicação, a ocorrência de complicações no pós-operatório foi menor e equiparou-se aos indivíduos Hp negativo (OR: 0,524 [0,139 - 1,977], $p=0,340$).

No entanto, há estudos que contestam a associação do Hp com complicações pós-operatórias de cirurgia bariátrica (57,73,89). Pintar *et al.* (57) observaram que a alta prevalência de infecção por Hp em pacientes com obesidade mórbida não foi associada a um maior risco de desfechos negativos (2,2%), independentemente da técnica cirúrgica. Kelly *et al.* (73) relataram que a presença de infecção por Hp no momento do bypass gástrico não foi associada

a complicações de úlcera marginal no pós-operatório (Hp positivo 7,6% vs. Hp negativo 17,1%, $p = 0,05$).

Há argumentos consistentes para rastreio e erradicação dessa bactéria nos candidatos à cirurgia bariátrica, particularmente naqueles que serão submetidos ao bypass gástrico. O manejo do Hp reduz as chances de potenciais complicações a curto e longo prazo relacionadas às doenças gastroduodenais no pós-operatório e diminui o risco de adenocarcinoma gástrico no estômago excluído (28). Além disso, o estômago excluído deixa de ser acessível à endoscopia convencional, sendo necessária a utilização de equipamentos com maior comprimento, como o enteroscópio de duplo ou monobalão, exames de menor disponibilidade, maior custo e com alto risco de complicações decorrentes da técnica, sedação e/ou anestesia.

Uma revisão sistemática de 2013 (90) concluiu que, embora a incidência de malignidade gastrointestinal alta após cirurgia bariátrica seja rara, a triagem pré-operatória é recomendada, pois o adenocarcinoma, fortemente associado à infecção por Hp, esteve presente na maioria dos casos. Adicionalmente, a coexistência de Hp e obesidade pode intensificar o *crosstalk* entre os tecidos gástrico e adiposo, aumentando as respostas imunes e contribuindo para um microambiente gástrico pró-tumorigênico (91).

Na rotina clínica brasileira, é comum checar a erradicação do Hp utilizando a histologia por biópsias endoscópicas. Entretanto, realizar uma segunda EDA para essa finalidade nos indivíduos com obesidade aumentaria o risco de complicações.

A EDA requer sedação moderada ou profunda nos indivíduos com obesidade (92). Apesar da baixa prevalência de eventos adversos em endoscopias diagnósticas, algumas condições estão ligadas ao maior risco cardiovascular. IMC e idade são fatores independentes de complicações relacionadas à sedação (93). A hipoxemia é o evento adverso mais comum nos indivíduos com obesidade, com incidência que varia de 20,2 a 22% maior do que na população sem obesidade (92), podendo levar a isquemia miocárdica em indivíduo com doença cardíaca preexistente (93). Importante ressaltar que dois participantes do nosso estudo apresentaram hipoxemia persistente decorrente da sedação durante a EDA, com necessidade de manobras para estabilização

respiratória. Por esse motivo, a coleta de biópsias não foi realizada e, conseqüentemente, esses dois participantes foram excluídos do estudo.

Diante dos riscos supracitados, frequentemente a comprovação da erradicação não é realizada no pré-operatório. Nesse contexto, o ^{13}C -UBT seria um teste com grande potencial por sua natureza não invasiva.

Na nossa casuística, não encontramos correlação entre infecção por Hp e sintomas. 67,3% dos voluntários desse estudo apresentaram-se assintomáticos, sem diferenças entre os que testaram Hp positivo e Hp negativo (65,7% vs. 72%, $p=0,56$). A ausência de sintomas observada na maioria dos indivíduos Hp positivos é concordante ao reportado na população geral, na qual a maior parte é assintomática (22). Pintar *et al.* (57) relataram que 80% dos candidatos à cirurgia bariátrica se apresentaram assintomáticos no momento da EDA.

Observamos que nos participantes que apresentaram sintomas, os sintomas gástricos foram mais prevalentes (31,5%), sem diferenças significativas entre o grupo Hp positivo e Hp negativo (32,8% vs. 28%, $p=0,64$). Talley *et al.* (94) encontraram sintomas gástricos na maioria dos pacientes com IMC elevado (empachamento em 34,3% e dor abdominal em 26,2%). Estudo de Fysekidis *et al.* (95) reportou sintomas gastroduodenais na maioria dos pacientes estudados (38%), seguidos dos sintomas esofágicos (31%) antes da cirurgia bariátrica.

Consideramos como achados endoscópicos quando a mucosa do esôfago, do estômago e/ou do duodeno apresentou comprometimento significativo, com presença de erosões e/ou úlceras. Observamos que, do total de participantes, a maioria (56,5%) apresentou alterações na EDA, sendo a gastrite erosiva (45,6%) a mais frequente, seguida da esofagite (18,4%). Não houve diferenças significativas nas alterações endoscópicas entre os grupos Hp positivo e negativo (56,7% vs. 56%, $p=0,95$).

Nossos achados foram concordantes com estudos prévios. Dietz *et al.* (61) encontraram anormalidades na EDA em 57,9% ($n=73$) dos participantes com obesidade avaliados, sendo predominante a gastrite (33,3%, $n=42$) e não observaram significâncias estatísticas entre o grupo Hp positivo e

Hp negativo. Basha *et al.* (96) encontrou gastrite em 43% e esofagite em 28% dos achados endoscópicos em pacientes com obesidade. Estudo americano de Vanek *et al.* (58) encontrou gastrite em 70% e esofagite em 13% como alterações endoscópicas no pré-operatório de bypass gástrico.

Identificamos 13% dos participantes com sintomas esofágicos e 18,4% com esofagite erosiva. Indivíduos com IMC elevado apresentam maior prevalência de DRGE (61,97), podendo elevar em 2,5 o risco de desenvolver sintomas e esofagite erosiva (75). Características anatômicas e funcionais, como hipotensão do esfíncter esofágico inferior, aumento da pressão intra-abdominal, maior capacidade do estômago e baixos níveis de adiponectina estão associados à DRGE em indivíduos com obesidade (75).

Este trabalho apresenta algumas limitações. Trata-se de um estudo transversal realizado em um único centro de referência, com uma casuística selecionada que reflete características demográficas e socioeconômicas locais.

No cenário brasileiro, em que a prevalência do Hp é alta e o tipo de técnica bariátrica mais utilizada é o bypass gástrico, a SBCBM indica EDA com rastreio do microrganismo nos indivíduos com obesidade (53). A histologia gástrica é o método preferido para identificação do Hp e análise detalhada de alterações histopatológicas da mucosa gástrica. No entanto, o caráter invasivo, o alto custo e o tempo de processamento limitam sua aplicabilidade no controle de erradicação. Considerando-se o maior risco de complicações em pacientes Hp positivos no pós-operatório, o ¹³C-UBT poderia ser indicado no controle de erradicação. O RUT é uma alternativa viável quando não há infraestrutura e recursos disponíveis para patologia e quando é necessário abreviar o tempo do exame endoscópico e obter resultados rápidos na detecção do Hp.

7. CONCLUSÕES

O ^{13}C -UBT e o RUT apresentaram resultados semelhantes quando comparados à histologia, com boa acurácia diagnóstica (82,8%).

Em nossa casuística, a prevalência de infecção por Hp foi alta (72,8%).

A presença do Hp na mucosa gástrica não se correlacionou com sintomas e achados endoscópicos.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Costa DM. Relação entre *Helicobacter pylori*, metilação gênica e polimorfismos genéticos do hospedeiro no câncer gástrico [tese]. Biblioteca de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Ceará. Universidade Federal do Ceará; 2016.
2. Gravina AG, Priadko K, Ciamarra P, Granata L, Facchiano A, Miranda A, *et al.* Extra-gastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Med.* 2020;9(12):3887.
3. Sabbagh P, Mohammadnia-Afrouzi M, Javanian M, Babazadeh A, Koppolu V, Vasigala VKR, *et al.* Diagnostic methods for *Helicobacter pylori* infection: ideals, options, and limitations. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019;38(1):55-66
4. Barbosa JA, Schinonni MI, De Revisão A, Antonio J, Avenida B. *Helicobacter pylori*: association with gastric cancer and new insights into the virulence factors. *R Ci Med Biol.* 2011;10(3):254–62.
5. Nawacki Ł, Czyż A, Bryk P, Koziel D, Stępień R, Głuszek S. Can urea breath test (UBT) replace rapid urea test (RUT)? *Pol Przegl Chir.* 2018;90(4):6–10.
6. Coelho LGV, Sant’Ana C, Oliveira R, Cezar R, Araujo A, Silva R, *et al.* Performance of the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of H. pylori infection using a substrate synthesized in Brazil: a preliminary study. *Clinics.* 2018;73:e16-553.
7. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, *et al.* *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):1–24.
8. J. Robin Warren – Biográfico - NobelPrize.org [Internet]. [cited 2024 Jun 16]. Available from: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/warren/biographical/>.

9. Marques SB. Prevalência de infecção pelo *Helicobacter pylori* associada às afecções diagnosticadas por endoscopia digestiva alta: análise retrospectiva de 1478 casos [tese]. Universidade de São Paulo; 2009.
10. Malaty HM, El-Kasabany A, Graham DY, Miller CC, Reddy SG, Srinivasan SR, *et al.* Age at acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. *The Lancet*. 2002;359(9310):931–5.
11. Gao L, Weck MN, Nieters A, Brenner H. Inverse association between a pro-inflammatory genetic profile and *Helicobacter pylori* seropositivity among patients with chronic atrophic gastritis: enhanced elimination of the infection during disease progression? *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2860–6.
12. Ladeira MSP, Salvadori DMF, Rodrigues MAM. Biopathology of *Helicobacter pylori*. *J Bras Patol Med Lab*. 2003;39(4):335–42.
13. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos M do CF, Zaterka S, *et al.* IVth Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):97–121.
14. Correa P, Piazuolo MB. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2.
15. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res*. 1992;52(24):6735–40.
16. Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, El-Omar EM, Fox JG, Kuipers EJ, *et al.* The stomach in health and disease. *Gut*. 2015;64(10):1650–68.
17. Abu Abeid A, Abeid SA, Nizri E, Kuriansky J, Lahat G, Dayan D. The association of *Helicobacter pylori*, eradication, and early complications of laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obes Surg*. 2022;32(5):1617–23.
18. Lichota A, Gwozdziński K, Szewczyk EM. Microbial modulation of coagulation disorders in venous thromboembolism. *J Inflamm Res*. 2020;(13):387–400.

19. Figura N, Franceschi F, Santucci A, Bernardini G, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2010;15(Suppl 1):60–8.
20. Testerman TL, Morris J. Beyond the stomach: an updated view of *Helicobacter pylori* pathogenesis, diagnosis, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2014;20(36):12781–808.
21. Y Hooi JK, Ying Lai W, Khoon Ng W, Y Suen MM, Underwood FE, Tanyingoh D, *et al*. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153:420–9.
22. Pohl D, Keller PM, Bordier V, Wagner K. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. *World J Gastroenterol*. 2019;25(32):4629–60.
23. Perets TT, Shporn E, Boltin D, Dickman R, Niv Y. Stability of ¹³C-urea breath test samples over time in the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(3):231–4.
24. D’Elios MM, Czinn SJ. Immunity, inflammation, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2014;19(Suppl 1):19–26.
25. Šterbenc A, Jarc E, Poljak M, Homan M. *Helicobacter pylori* virulence genes. *World J Gastroenterol*. 2019;25(33):4870–84.
26. Moss SF. The clinical evidence linking *Helicobacter pylori* to gastric cancer. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2017;3(2):183–91.
27. Ferwana M, Abdulmajeed I, Alhajiahmed A, Madani W, Firwana B, Hasan R, *et al*. Accuracy of urea breath test in *Helicobacter pylori* infection: meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1305–14.
28. Carabotti M, D’Ercole C, Iossa A, Corazziari E, Silecchia G, Severi C. *Helicobacter pylori* infection in obesity and its clinical outcome after bariatric surgery. *World J Gastroenterol*. 2014;20(3):647–53.
29. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. INCA. 2022;43–4.

30. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, Gisbert JP, Liou JM, Schulz C, *et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;71:1724–62.
31. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, *et al.* Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353.
32. Graham DY, Miftahussurur M. *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a mini review. *J Adv Res*. 2018;13:51–7.
33. Graham DY, Klein PD, Evans DJ Jr, Evans DG, Alpert LC, Opekun AR, *et al.* *Campylobacter pylori* detected noninvasively by the ¹³C-urea breath test. *Lancet*. 1987;1:1174–7.
34. Coelho LGV, Silva AE, Coelho MCF, Penna FGC, Ferreira ROA, Santa-Cecilia EV. Does low dose ¹³C-urea breath test maintain a satisfactory accuracy in diagnosing *Helicobacter pylori* infection? *Arq Gastroenterol*. 2011;48(2):104–8.
35. Best LMJ, Takwoingi Y, Siddique S, Selladurai A, Gandhi A, Low B, *et al.* Non-invasive diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection. *Cochrane Database Syst Ver*. 2018 Mar 15;3(3).
36. Exalenz Bioscience. BreathID | IDkit Hp TWO - YouTube [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 21]. Available from: <https://www.youtube.com/watch?v=wcOYDkWt2XA>.
37. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: ¹³C-urea breath test in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20(10):1001–17.
38. Choi YJ, Kim N, Lim J, Jo SY, Shin CM, Lee HS, *et al.* Accuracy of diagnostic tests for *Helicobacter pylori* in patients with peptic ulcer bleeding. *Helicobacter*. 2012;17(2):77–85.

39. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(10):1161–81.
40. Torun C, Yavuz A, Akan K, Seneldir H, Toksoz AN, Ulasoglu HC, *et al*. Comparison of the diagnostic accuracy of the updated Sydney system and single biopsy. *Saudi J Gastroenterol*. 2022;28(6):441–7.
41. *Helicobacter pylori* [Internet]. [acesso em 2024 Jun 21]. Anatomia Patológica Especial/ UNICAMP. Disponível em: <http://anatpat.unicamp.br/bihelicobacter.html>.
42. Saúde M. Portal do Ministério da Saúde. 2019. Obesidade. [acesso em 2019 jul 05]. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/atencao-especializada-ehospitalar/especialidades/obesidade>.
43. Lobstein T, Powis J, Jackson-Leach R. World Obesity Atlas. 2024 [cited 2024 Jun 22]; Available from: www.worldobesity.org.
44. Kuga R. Avaliação endoscópica e histopatológica do estômago excluso após cirurgia bariátrica [tese]. Universidade de São Paulo; 2007.
45. Dias PC, Henriques P, dos Anjos LA, Burlandy L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. *Cad Saúde Pública*. 2017;33(7):e6016.
46. Purdy JC, Shatzel JJ. The hematologic consequences of obesity. *Eur J Haematol*. 2021;106(3):306.
47. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127(1):1.
48. Anderson MR, Shashaty MGS. Impact of obesity in critical illness. *Chest*. 2021;160(6):2135.
49. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Análise Epidemiológica e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Boletim Epidemiológico. Cenário da obesidade no Brasil. 2024;54:1–15.

50. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:1–17.
51. Xu MY, Liu L, Yuan BS, Yin J, Lu QB. Association of obesity with *Helicobacter pylori* infection: a retrospective study. *World J Gastroenterol.* 2017;23(15):2750.
52. Bahia L, Araújo DV. Impacto econômico da obesidade no Brasil. *Revista Hospital Universitário Pedro Ernesto.* 2014;13(1):13–7.
53. Consenso - Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica [Internet]. [acesso em 2024 Jul 14]. Disponível em: <https://www.sbcm.org.br/consenso/>.
54. Akbulut S, Seyit H, Peker KD, Karabulut M, Alis H. Is *Helicobacter pylori* eradication required after laparoscopic sleeve gastrectomy? *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2022;17(4):705.
55. Carabotti M, Silecchia G, Greco F, Leonetti F, Piretta L, Rengo M, *et al.* Impact of laparoscopic sleeve gastrectomy on upper gastrointestinal symptoms. *Obes Surg.* 2013;23(10):1551–7.
56. Borg CM, Deguara J. Surgery for obesity and its consequences. *Intestinal Failure.* 2th ed. Springer International Publishing. 2023; p. 301–12.
57. Pintar T, Kaliterna N, Carli T. The need for a patient-tailored *Helicobacter pylori* eradication protocol prior to bariatric surgery. *J Int Med Res.* 2018;46(7):2696–707.
58. Vanek VW, Catania M, Triveri K, Woodruff RW. Retrospective review of the preoperative biliary and gastrointestinal evaluation for gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2006;2(1):17–22.
59. Verma S, Sharma D, Kanwar P, Sohn W, Mohanty SR, Tortolani AJ, *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in bariatric patients: a histologic assessment. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(5):679–85.
60. Almeida AM, Cotrim HP, Santos AS, Bitencourt AGV, Barbosa DBV, Lobo AP, *et al.* Preoperative upper gastrointestinal endoscopy in obese patients

- undergoing bariatric surgery: is it necessary? *Surg Obes Relat Dis.* 2008;4(2):144–9.
61. Dietz J, Ulbrich-Kulczynski JM, Souto KEP, Meinhardt NG. Prevalence of upper digestive endoscopy and gastric histopathology findings in morbidly obese patients. *Arq Gastroenterol.* 2012;49(1):52–5.
 62. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, Garvey WT, Joffe AM, Kim J, *et al.* Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures – 2019 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, The Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists. *Endocrine Practice.* 2019;25:1–75.
 63. Di Lorenzo N, Antoniou SA, Batterham RL, Busetto L, Godoroja D, Iossa A, *et al.* Clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) on bariatric surgery: update 2020 endorsed by IFSO-EC, EASO and ESPCOP. *Surg Endosc.* 2020;34(6):2332.
 64. Chiappetta S, Stier C, Ghanem OM, Dayyeh BKA, Boškoski I, Prager G, *et al.* Perioperative interventions to prevent gastroesophageal reflux disease and marginal ulcers after bariatric surgery — an international experts' survey. *Obes Surg.* 2023;33(5):1449–62.
 65. Diretrizes brasileiras de obesidade 2016 / ABESO - Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. 4th ed. São Paulo,SP; 2016.
 66. De las Heras SGG, Fernández GC, Tovar JR, Fernández-Aceñero MJ. Preoperative management of obese patients undergoing bariatric surgery: Role of endoscopy and *Helicobacter* eradication. *Obes Res Clin Pract.* 2021;15(3):289–90.
 67. Smelt HJM, Smulders JF, Gilissen LPL, Said M, Ugale S, Pouwels S. Influence of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal symptoms and

- complications in bariatric surgery patients: a review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(10):1645–57.
68. Marcolin P, Berleze MM, Polettini J, Rodrigues MAM, Silveira DA. The impact of *Helicobacter pylori* on laparoscopic sleeve gastrectomy postoperative complications: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2023;33:3649–57.
 69. Dixon MF. Pathophysiology of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol.* 1994;(29):7–10.
 70. Scheffel O, Daskalakis M, Weiner RA. Two important criteria for reducing the risk of postoperative ulcers at the gastrojejunostomy site after gastric bypass: patient compliance and type of gastric bypass. *Obes Facts.* 2011;4(1):39–41.
 71. Hartin CW, ReMine DS, Lucktong TA. Preoperative bariatric screening and treatment of *Helicobacter pylori*. *Surg Endosc.* 2009;23(11):2531–4.
 72. Makristathis A, Hirschl AM, Mégraud F BE. Review: Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter.* 2019;1(24):1–7.
 73. Kelly JJ, Perugini RA, Wang QL, Czerniach DR, Flahive J, Cohen PA. The presence of *Helicobacter pylori* is not associated with long-term anastomotic complications in gastric bypass patients. *Surg Endosc.* 2015;29(10):2885–90.
 74. Perri F, Clemente R, Pastore M, Quitadamo M, Festa V, Bisceglia M, *et al.* The 13 C-urea breath test as a predictor of intragastric bacterial load and severity of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1998;58:19–28.
 75. Carabotti M, Severi C, Leonetti F, De Angelis F, Iorio O, Corazziari E, *et al.* Upper gastrointestinal symptoms in obese patients and their outcomes after bariatric surgery. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;7(2):115–26.

76. Gisbert JP, Pajares JM. ^{13}C -urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. *Dig Liver Dis*. 2005;37(12):899–906.
77. Zerah F, Harf A, Perlemuter L, Lorino H, Lorino AM, Atlan G. Effects of obesity on respiratory resistance. *Chest*. 1993;103(5):1470–6.
78. Laudanno O, Ahumarán G, Gollo P, Khoury M, Thomé M, González P. Tailored *Helicobacter pylori* eradication therapy in obese patients undergoing bariatric surgery. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021;113(5):345–7.
79. El-Zimaity HMT, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: role of the Sydney System. *Hum Pathol*. 1999;30(1):72–7.
80. Erim T, Cruz-Correa MR, Szomstein S, Velis E, Rosenthal R. Prevalence of *Helicobacter pylori* seropositivity among patients undergoing bariatric surgery: a preliminary study. *World J Surg*. 2008;32(9):2021–5.
81. Wiggins T, Kazmi T, Khan Y, Singhal R. Helicobacter stool antigen testing: an alternative method for pre-operative screening. *Obes Surg*. 2023;33(1):374.
82. Alzoubi H, Al-Mnayyis A, Al Rfoa I, Aqel A, Abu-Lubad M, Hamdan O, *et al*. The use of ^{13}C -urea breath test for non-invasive diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in comparison to endoscopy and stool antigen test. *Diagnostics*. 2020;10:448.
83. American Society of Anesthesiologists Committee. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology*. 2011;114(3):495–511.
84. Armstrong D, Bennett JR, Blum AL, Dent J, De Dombal FT, Galmiche P, *et al*. The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*. 1996;111(1):85–92.

85. Sakita T OK. The course of gastric ulcer. *Nippon Rinsho*. 1964;22:9.
86. Maksud FAN, Alves JS, Diniz MTC, Barbosa AJA. Density of ghrelin-producing cells is higher in the gastric mucosa of morbidly obese patients. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(1):57–62.
87. Richter V, Gonzalez JO, Hazan S, Gottlieb G, FriedenberG K, Gatof D, *et al*. The validity of breath collection bags method in detecting *Helicobacter pylori* using the novel BreathID®Hp Lab System: a multicenter clinical study in 257 subjects. *Ther Adv in Gastrointestinal Endoscopy*. 2019;12:1–10.
88. Mocanu V, Dang JT, Switzer N, Skubleny D, Shi X, de Gara C, *et al*. The effect of *Helicobacter pylori* on postoperative outcomes in patients undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg*. 2018;28(2):567–73.
89. Hsih-Hsi Wang M, Wei-Jei Lee MP, Phui-Ly Liew M, Chang- Shyue Yang M, Ren-Jow Liang M, Weu Wang M, *et al*. The influence of *Helicobacter pylori* infection and corpus gastritis on the postoperative outcomes of laparoscopic vertical banded gastroplasty. *Obes Surg*. 2006;16:297–307.
90. Scozzari G, Trapani R, Toppino M, Morino M. Esophagogastric cancer after bariatric surgery: systematic review of the literature. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9(1):133–42.
91. Ericksen RE, Rose S, Westphalen CB, Shibata W, Muthupalani S, Tailor Y, *et al*. Obesity accelerates *Helicobacter felis*-induced gastric carcinogenesis by enhancing immature myeloid cell trafficking and TH17 response. *Gut*. 2014;63(3):385.
92. Kang S, Lu J, Zhou H mei. Anesthetic strategy for obese patients during gastroscopy: deep sedation or conscious sedation? A prospective randomized controlled trial. *J Anesth*. 2021;35(4):555–62.
93. Olvera-Martínez R, Loredó-García NG, Mutis-Ospino B. Sedation in a patient with super obesity: case report. *Cir Cir*. 2021;89(91):49–53.

94. Talley NJ, Quan C, Jones MP, Horowitz M. Association of upper and lower gastrointestinal tract symptoms with body mass index in an Australian cohort. *Neurogastroenterol Motil.* 2004;16(4):413–9.
95. Fysekidis M, Bouchoucha M, Bihan H, Reach G, Benamouzig R, Catheline JM. Prevalence and co-occurrence of upper and lower functional gastrointestinal symptoms in patients eligible for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2012;22:403–10.
96. Basha KMF, Vaishnav BT, Sharma P, Thakkar N, Kartheek M. Clinical and endoscopic study of dyspepsia in overweight and obese patients. *J Family Med Prim Care.* 2022;11(8):4798.
97. Küper MA, Kratt T, Kramer KM, Zdichavsky M, Schneider JH, Glatzle J, *et al.* Effort, safety, and findings of routine preoperative endoscopic evaluation of morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Surg Endosc.* 2010;24(8):1996–2001.

9. APÊNDICES

APÊNDICE 1



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Validação do teste respiratório no diagnóstico de infecção por H. pylori e determinação do padrão de resistência nos candidatos à cirurgia bariátrica.

Pesquisador: LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 20396819.4.0000.5404

Instituição Proponente: Gastrocentro

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.639.228

Apresentação do Projeto:

As informações contidas nos campos "Apresentação do Projeto", "Objetivo da Pesquisa" e "Avaliação dos Riscos e Benefícios" foram obtidas dos documentos apresentados para apreciação ética e das informações inseridas pelo Pesquisador Responsável do estudo na Plataforma Brasil.

Resumo: *Helicobacter pylori* (Hp) é uma bactéria gram-negativa flagelada, que infecta o estômago de aproximadamente 50% da população mundial(1,2). Apresentam importante variabilidade genética, que contribui para o aumento da virulência, com destaque para o gene *cagA*(2). Dados no Brasil mostraram que as taxas de prevalência de infecção por Hp são altas em regiões com más condições de vida, baixa renda e recursos de saúde limitados, atingindo até 90% das crianças com idade menor ou igual a 10 anos e adultos(3). Tal bactéria é considerada o principal fator ambiental adquirido na patogênese de um amplo espectro de doenças, incluindo câncer gástrico(4). Atualmente, o diagnóstico do Hp pode ser feito por exames invasivos e não invasivos. Os mais utilizados no nosso meio são o teste rápido da urease e a histologia, os quais são realizados durante exame de endoscopia digestiva alta (EDA) com coleta de fragmentos do estômago. Ambos são considerados padrão-ouro, com taxas de sensibilidade e especificidade próximas de 100%, porém são invasivos, caros e passíveis de complicações. O teste respiratório com ureia marcada pelo carbono 13 (13C-UBT) é o teste não invasivo padrão-ouro para detectar a infecção ativa pela bactéria, de baixo custo, fácil execução(3) e altamente preciso, com valores de sensibilidade de até

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.063-867
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.639.228

97% e de especificidade, 98%(5). É considerado primeira escolha no controle da erradicação do Hp em adultos e crianças com idade maior que 6 anos no Brasil(3). Apesar de sua excelente precisão a sua disponibilidade ainda é restrita no país(6). Em nosso meio, os esquemas de tratamento e retratamento do Hp são padronizados de acordo com o IV Consenso Brasileiro sobre Infecção pelo *Helicobacter pylori* (2018)(3). A terapia padrão inicial inclui o esquema composto por inibidor de bomba de prótons (IBP), amoxicilina e claritromicina. Nos últimos anos, no entanto, vem-se notando aumento progressivo da resistência do Hp aos antibióticos utilizados para erradicação, especialmente à claritromicina e às fluoroquinolonas. No V Consenso de Maastricht(7), após falha do tratamento de segunda linha, é recomendada a determinação molecular do genótipo de resistência do Hp. Mais recentemente, observa-se crescente utilização do método da Reação de Polimerase em Cadeia (PCR) para detectar o Hp e identificar mutações pontuais, que é o principal mecanismo de resistência antimicrobiana(3). A prevalência de Hp na população obesa varia de 8,7% a 85,5%(8) e a relação entre a infecção por esta bactéria e a obesidade se mostrou controversa em diversos estudos. Por definição, a obesidade é uma doença crônica, decorrente do acúmulo de gordura no organismo, podendo acometer qualquer indivíduo e considerada fator de risco para outras doenças crônicas não transmissíveis, principalmente doenças cardiovasculares(9). É comumente mensurada pelo Índice de Massa Corpórea (IMC), cujo valor maior que 30kg/m² define obesidade e acima de 40kg/m², obesidade mórbida. Um dos tratamentos da obesidade é a cirurgia bariátrica. A importância de rastrear e erradicar a bactéria nessa população justifica-se pelas possíveis complicações relacionadas à infecção após o procedimento, as quais incluem desde sintomas pós-operatórios até neoplasias gástricas, sem deixar de mencionar que o estômago operado não é acessível aos métodos de endoscopia convencionais. Apesar do Hp ser diagnosticado pelo teste de urease e pela histologia através da EDA nessa população, os riscos de eventos adversos relacionados ao exame e à sedação são altos, sendo recomendada assistência anestésica, pouco disponível em nosso meio. Devido a isso, o 13C-UBT é uma alternativa interessante para detecção de infecção ativa pelo Hp no diagnóstico e no controle de erradicação nos pacientes candidatos à cirurgia bariátrica. Contudo, não há trabalhos até o momento que validem o 13C-UBT na população obesa. Apenas um ensaio utilizou o 13C-UBT em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, sem qualquer comparação com outros métodos(8). As diretrizes atuais não indicam claramente o manejo da infecção por Hp em pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica(8). Estudos demonstraram complicações no pós-operatório de pacientes com infecção pelo Hp, as quais variam desde sintomas dispépticos até sangramento gastrointestinal(10–12). Em relação ao tratamento da infecção pelo Hp, foi demonstrado no estudo de Abdulahi et al

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.639.228

(2008) taxas de erradicação significativamente menores na população obesa em relação aos controles, sendo o IMC um fator de risco independente para a falha do esquema de primeira linha(13). O objetivo deste estudo é validar o 13C-UBT no diagnóstico e no controle pós tratamento e determinar a taxa de resistência do Hp à claritromicina e ao levofloxacino em pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica em um centro de referência. Será realizado um estudo observacional transversal prospectivo, em que 100 pacientes obesos candidatos à cirurgia bariátrica realizarão o teste respiratório imediatamente antes da EDA, durante a qual coletarão material Data de Submissão do Projeto: 10/10/2019 Nome do Arquivo:PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1380298.pdf Versão do para teste de urease e histologia. Será analisada a concordância entre o 13C-UBT com o teste de urease, histologia e a aplicabilidade clínica do 13C -UBT como alternativa aos métodos invasivos para a pesquisa do Hp. Será também realizado o teste molecular pelo método da PCR, a partir do material extraído do teste de urease, para identificação do H. pylori e de mutações relacionadas à resistência às fluoroquinolonas e/ou claritromicina. O TCLE será aplicado pessoalmente a cada um dos pacientes, detalhando o que será feito e os riscos e benefícios da pesquisa. Espera-se obter boa concordância entre o 13C-UBT com o teste da urease e a histologia. Espera-se que a população obesa apresente alta prevalência de infecção pelo Hp e que o conhecimento do padrão de resistência antibiótica deste subgrupo propicie a escolha racional do tratamento de erradicação do Hp.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

- Validar o 13C-UBT no diagnóstico do Hp nos pacientes obesos, candidatos à gastroplastia vertical com derivação gastrojejunal em Y de Roux (cirurgia bariátrica Bypass), comparando com os testes da urease, histologia e PCR.
- Utilizar o 13C-UBT no controle pós tratamento de erradicação do Hp nos pacientes obesos, candidatos à cirurgia bariátrica Bypass.
- Determinar a taxa de resistência à claritromicina e ao levofloxacino em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica Bypass.

Objetivo Secundário: Determinar a prevalência do Hp na população obesa, candidata a cirurgia bariátrica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: A água com ureia marcada com carbono 13 tem um sabor cítrico (azedinho), o que pode gerar algum desconforto. A endoscopia digestiva alta é um procedimento invasivo, com sedação e

Endereço:	Rua Tessália Vieira de Camargo, 126		
Bairro:	Barão Geraldo	CEP:	13.083-887
UF:	SP	Município:	CAMPINAS
Telefone:	(19)3521-8936	Fax:	(19)3521-7187
		E-mail:	cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.639.228

pode estar associada a alguns riscos, como desconforto no local da punção para injeção da medicação, complicações relacionadas à sedação, reações anafiláticas e arritmias cardíacas e outros que serão devidamente informados no termo de consentimento informado, assinado antes do procedimento. A obtenção dos fragmentos para a pesquisa do H. pylori durante a endoscopia pode gerar sangramento, o qual geralmente é autolimitado e não necessita de nenhum tratamento. Lembrando que esse procedimento faz parte da sua avaliação pré-operatória e independe da participação neste estudo. Em relação ao tratamento do H. pylori (caso um dos testes seja positivo), os principais efeitos colaterais são náuseas, desconforto ou dor abdominal, vômitos e diarreia (pelo uso da Claritromicina) e rash eritematoso e urticária (pelo uso da Amoxicilina). Lembrando que este tratamento será indicado independentemente da participação neste estudo.

Benefícios: Não haverá benefícios diretos para os participantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Esta versão é resposta às pendências levantadas no Parecer Consubstanciado CEP n.o 3.619.714 de 3 de outubro de 2019.

Foram solicitadas as seguintes adequações:

A) No projeto

1. Acrescentar o nome dos pesquisadores Elinton Adami Chaim e Everton Cazzo na Plataforma Brasil

RESPOSTA: nomes acrescentados.

PENDÊNCIA RESOLVIDA

2. Informar a fonte financiadora

RESPOSTA: fonte financiadora é o Gastrocentro, o qual não está habilitado na Plataforma Brasil como instituição financiadora. Os custos do kit genotype helicodr® serão pagos com recursos do gastrocentro.

PENDÊNCIA RESOLVIDA

3. Apresentar documento de autorização do responsável pelo ambulatório onde os participantes serão triados.

RESPOSTA: documento apresentado

PENDÊNCIA RESOLVIDA

B) No TCLE

1. Adequar a linguagem do documento de forma a ser entendida pela população leiga, evitando termos técnicos.

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.639.228

RESPOSTA: texto modificado

PENDÊNCIA RESOLVIDA

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nesta versão foram anexados os seguintes documentos:

- 1- PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1380298.pdf
- 2- TCLEHpObesidade.pdf
- 3- ProjetoHpObesidade.pdf
- 4- DeclaracaoCustosGastrocentro.pdf com documento assinado pelo Prof. Dr. Ciro Garcia Montes, coordenador do Gastrocentro, informando que o custo do projeto será coberto por recursos do Gastrocentro.
- 5- comprovantesmedica.pdf com declaração de que a pesquisadora, a médica LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA, admitida por concurso público em 01/03/2010, cumpre o nível R3 do Programa de Residência Médica em ENDOSCOPIA DIGESTIVA, da Faculdade de Ciências Médicas - FCM/UNICAMP.
- 6- VinculodraCristiane.pdf com documento informando que a orientadora, Prof. Dra. Cristiane Kibune Nagasaki Vieira da Cruz, é professora do departamento de Clínica Médica da FCM/UNICAMP
- 7- CartaRespostaParecer.pdf
- 8- DeclaracaoAmbBariátrica.pdf, com documento assinado pelo Prof. Dr. Elinton Adami Chaim, coordenador do ambulatório de Cirurgia Bariátrica, autorizando a realização da pesquisa.

Recomendações:

Sem.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto considerado aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

- O participante da pesquisa deve receber uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (quando aplicável).
- O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (quando aplicável).

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.639.228

- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado. Se o pesquisador considerar a descontinuação do estudo, esta deve ser justificada e somente ser realizada após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou. O pesquisador deve aguardar o parecer do CEP quanto à descontinuação, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao participante ou quando constatar a superioridade de uma estratégia diagnóstica ou terapêutica oferecida a um dos grupos da pesquisa, isto é, somente em caso de necessidade de ação imediata com intuito de proteger os participantes.

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas e aguardando a aprovação do CEP para continuidade da pesquisa. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial.

- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente seis meses após a data deste parecer de aprovação e ao término do estudo.

- Lembramos que segundo a Resolução 466/2012, item XI.2 letra e, "cabe ao pesquisador apresentar dados solicitados pelo CEP ou pela CONEP a qualquer momento".

- O pesquisador deve manter os dados da pesquisa em arquivo, físico ou digital, sob sua guarda e responsabilidade, por um período de 5 anos após o término da pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P	10/10/2019		Aceito

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.639.228

Básicas do Projeto	ETO_1380298.pdf	13:45:14		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEHpObesidade.pdf	10/10/2019 13:43:13	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoHpObesidade.pdf	10/10/2019 13:41:33	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Outros	DeclaracaoCustosGastrocentro.pdf	10/10/2019 13:41:01	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Outros	comprovanteresmedica.pdf	10/10/2019 10:58:36	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Outros	VinculodraCristiane.pdf	10/10/2019 10:57:49	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Outros	CartaRespostaParecer.pdf	10/10/2019 10:41:04	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DeclaracaoAmbBariatrica.pdf	10/10/2019 10:30:41	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRostoHpObesidade.pdf	07/09/2019 13:26:15	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Orçamento	ORCAMENTOGenotype.pdf	07/09/2019 02:04:38	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	Biorrespiratorio.pdf	04/09/2019 23:44:37	LIVIA MIRANDA FERNANDES DE LIMA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
 Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
 UF: SP Município: CAMPINAS
 Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7167 E-mail: cep@fcm.unicamp.br



Continuação do Parecer: 3.639.228

CAMPINAS, 14 de Outubro de 2019

Assinado por:
Renata Maria dos Santos Celeghini
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo CEP: 13.083-887
UF: SP Município: CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 Fax: (19)3521-7187 E-mail: cep@fcm.unicamp.br

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto

Validação do teste respiratório no diagnóstico de infecção por *H. pylori* e determinação do padrão de resistência nos candidatos à cirurgia bariátrica.

Pesquisadores

Prof. Dra Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz
E-mail: crisknvc@unicamp.br

Prof. Dr. Elinton Adami Chaim
E-mail: chaim@hc.unicamp.br

Prof. Dr. Ciro Garcia Montes
E-mail: ciroqm@unicamp.br

Prof. Dr. Everton Cazzo
E-mail: cazzo@unicamp.br

Dra Lívia Miranda Fernandes de Lima
E-mail: liviamfernandes@hotmail.com

Número do CAAE: 1 20396819.4.0000.5404

Você está sendo convidado a participar como voluntário de uma pesquisa. Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, visa assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias, uma que deverá ficar com você e outra com o pesquisador.

Por favor, leia com atenção e calma, aproveitando para esclarecer suas dúvidas. Se houver perguntas antes ou mesmo depois de assiná-lo, você poderá esclarecê-las com o pesquisador. Se preferir, pode levar este Termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de decidir participar. Não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo se você não aceitar participar ou retirar sua autorização em qualquer momento.

Justificativa e objetivos:

- Avaliar o teste respiratório no diagnóstico e tratamento da bactéria do estômago chamada *H. pylori*. Esse teste será comparado com outros exames: histologia (biópsia), teste da urease e teste molecular (PCR), os quais analisam os pequenos fragmentos coletados do estômago. Essas avaliações serão feitas antes da cirurgia bariátrica.
- Avaliar a resistência da bactéria *H. pylori* ao tratamento com os antibióticos Claritromicina e Levofloxacino.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Procedimentos:

Participando do estudo você está sendo convidado a tomar 200ml de água contendo uma substância chamada ureia marcada com carbono 13, com sabor cítrico (azedinho). Após 15 minutos você assoprará em uma bolsa plástica (antes e depois de tomar a água com ureia) e o ar será guardado e posteriormente analisado. Este teste será realizado antes da endoscopia. O teste durará aproximadamente 20 minutos.

Na endoscopia serão coletados pequenos fragmentos do estômago para o teste de urease e para pesquisa histológica da bactéria *H. pylori*. Esse procedimento foi indicado pelo seu médico e independe da participação neste estudo.

Nos fragmentos coletados para o teste da urease será feita a pesquisa da bactéria *H. pylori* pelo método chamado PCR, o qual também possibilita a pesquisa da resistência desta bactéria aos antibióticos claritromicina e levofloxacino.

Se qualquer um dos testes for positivo (teste respiratório ou teste coletado durante a endoscopia), será prescrito o tratamento com dois antibióticos (amoxicilina e claritromicina) e um medicamento para proteção do estômago (omeprazol) por 14 dias. Nos casos em que a bactéria não for sensível a estes antibióticos o tratamento será individualizado. Lembrando que a indicação do tratamento é independente da participação neste estudo e não será fornecida.

Apenas em caso de necessidade de tratamento, você repetirá o teste respiratório (após 4 semanas do término do tratamento) para ter certeza de que a bactéria *H. pylori* foi tratada. Será feito contato telefônico para agendar este teste.

Desconfortos e riscos:

A água com ureia marcada com carbono 13 tem um sabor cítrico (azedinho), o que pode gerar algum desconforto.

A endoscopia digestiva alta é um procedimento invasivo, com sedação e pode estar associada a alguns riscos, como desconforto no local da punção para injeção da medicação, complicações relacionadas à sedação, reações alérgicas, arritmias cardíacas e outros que serão devidamente informados no termo de consentimento informado, assinado antes do procedimento. A obtenção dos fragmentos para a pesquisa da bactéria durante a endoscopia pode gerar sangramento, o qual geralmente é autolimitado e não necessita de nenhum tratamento. Lembrando que esse procedimento faz parte da sua avaliação pré-operatória e independe da participação neste estudo.

Em relação ao tratamento da bactéria (caso um dos testes seja positivo), os principais efeitos colaterais são devidos ao uso dos seguintes antibióticos:

- Claritromicina: náuseas, desconforto ou dor abdominal, vômitos e diarreia;
- Amoxicilina: manchas vermelhas pelo corpo e irritação na pele.

Lembrando que este tratamento será indicado independentemente da participação neste estudo.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Benefícios:

Não haverão benefícios diretos decorrentes da sua participação na pesquisa. Porém, como benefícios indiretos, o uso do teste respiratório no diagnóstico da bactéria *H. pylori* nos obesos poderia reduzir a indicação de endoscopia digestiva alta, a qual é um exame invasivo que apresenta riscos, complicações e custos ao sistema de saúde. Também o conhecimento da resistência da bactéria *H. pylori* aos antibióticos nos obesos poderia contribuir para a escolha adequada do tratamento, poupando gastos desnecessários com antibióticos e efeitos colaterais pelo seu uso.

Acompanhamento e assistência:

Os resultados dos testes estarão disponíveis no seu prontuário médico. Em caso de teste positivo, você será contatado para a orientação em relação ao tratamento da bactéria e agendamento do teste respiratório para controle.

Todas as intercorrências referentes a sua participação neste estudo serão assegurados para fins de assistência integral, imediata, gratuita e pelo tempo que for necessário. Toda essa assistência será prestada no Gastrocentro, UNICAMP ou no Hospital de Clínicas da UNICAMP.

Independentemente da participação nesta pesquisa, você continuará o acompanhamento clínico no ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

Você pode desistir de participar deste estudo quando desejar. Apenas entre em contato com um dos pesquisadores.

Sigilo e privacidade:

Você tem a garantia de que sua identidade será mantida em sigilo e nenhuma informação será dada a outras pessoas que não façam parte da equipe de pesquisadores. Na divulgação dos resultados desse estudo, seu nome não será citado.

Os resultados estarão disponíveis apenas no seu prontuário médico.

Armazenamento de material biológico:

O material coletado durante a endoscopia digestiva alta será armazenado no laboratório de Gastroenterologia e Hepatologia do Gastrocentro Unicamp, por um período máximo de cinco anos. Neste material será realizada a análise da resistência da bactéria *H. pylori* aos antibióticos Claritromicina e Amoxicilina. Para a utilização deste material para qualquer outro fim, você será consultado.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Ressarcimento:

Não haverá nenhuma despesa que gere ressarcimento ou custo da sua participação, e os exames serão solicitados durante sua rotina no ambulatório de Cirurgia Bariátrica, com agendamento para dia e hora da realização dos exames junto ao serviço de endoscopia, da mesma forma como já é realizado durante suas consultas ambulatoriais. Não haverá gastos para os participantes da pesquisa, nem danos adicionais relacionados especificamente à pesquisa. Apesar disso, diante de eventuais danos, identificados e comprovados, você tem assegurado o direito à indenização e assistência integral e imediata, de forma inteiramente gratuita.

Contato:

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa, você poderá ir pessoalmente à Secretaria do Gastrocentro/ Unicamp das 08:00 às 17:00 na Rua Carlos Chagas, 420/ 3º andar, no bairro Cidade Universitária em Campinas/SP, CEP 13083-887; ou entrar em contato pelos telefones: (19) 3521-8565 (falar com Sra. Stela Tonini); (19) 3521-8545 (setor de endoscopia digestiva, falar com o médico responsável da endoscopia no dia); (19) 3521-8358 (falar com Sra. Elaine, enfermeira do Ambulatório de Cirurgia Bariátrica), ou com os pesquisadores Dra. Livia Miranda Fernandes de Lima (35) 99713-3886, Dra. Cristiane Kibune Nagasako Vieira da Cruz (15) 98134-3797, Dr. Elinton Adami Chaim (19) 99200-9085, Dr. Ciro Garcia Montes (19) 99174-9904 e/ou Dr. Everton Cazzo (19) 99603-4408. Contato apenas para dúvidas ou sintomas relacionados ao estudo.

Em caso de denúncias ou reclamações sobre sua participação e sobre questões éticas do estudo, você poderá ir pessoalmente à secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNICAMP das 08:30hs às 11:30hs e das 13:00hs às 17:00hs na Rua Tessália Vieira de Camargo, 126, no bairro Cidade Universitária em Campinas/SP, CEP 13083-887; ou entrara em contatos pelos telefones (19) 3521-8936 ou (19) 3521-7187; e-mail: cep@fcm.unicamp.br.

Comitê de Ética em Pesquisa (CEP).

O papel do CEP é avaliar e acompanhar os aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos. A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), tem por objetivo desenvolver a regulamentação sobre proteção dos seres humanos envolvidos nas pesquisas. Desempenha um papel coordenador da rede de Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) das instituições, além de assumir a função de órgão consultor na área de ética em pesquisas.

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

Consentimento livre e esclarecido:

Após ter recebido esclarecimentos sobre a natureza da pesquisa, seus objetivos, métodos, benefícios previstos, potenciais riscos e o incômodo que esta possa acarretar, aceito participar e declaro estar recebendo uma via original deste documento assinada pelo pesquisador e por mim, tendo todas as folhas por nós rubricadas:

Nome do (a) participante: _____

Contato telefônico: _____ E-mail (opcional): _____

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do participante ou nome e assinatura do seu RESPONSÁVEL LEGAL)

Responsabilidade do Pesquisador:

Asseguro ter cumprido as exigências da resolução 466/2012 CNS/MS e complementares na elaboração do protocolo e na obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Asseguro, também, ter explicado e fornecido uma via deste documento ao participante. Informo que o estudo foi aprovado pelo CEP perante o qual o projeto foi apresentado e pela CONEP, quando pertinente. Comprometo-me a utilizar o material e os dados obtidos nesta pesquisa exclusivamente para as finalidades previstas neste documento ou conforme o consentimento dado pelo participante.

_____ Data: ____/____/____.

(Assinatura do pesquisador)

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante: _____

APÊNDICE 3



QUESTIONÁRIO

PROJETO OBESIDADE – Teste respiratório no diagnóstico de infecção por Hp e determinação do padrão de resistência nos candidatos à cirurgia bariátrica.

Dados do paciente:

Nome: _____ HC: _____
 Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: ___ anos Sexo: () M () F
 Etnia: () branca () negra () parda () amarela () outra
 Naturalidade: _____ Procedência remota: _____
 Estado civil: () solteiro () casado () amasiado () viúvo () separado
 Filhos: () não () sim – quantos? ___ Escolaridade: _____
 Dados antropométricos: Peso: ___ kg Altura: ___ m IMC: ___ kg/m²

Avaliação do uso de IBP, antibióticos e sais de bismuto:

1. Uso contínuo de IBP: () não () sim – Medicação: _____
 - Parou há pelo menos 14 dias? () não () sim
2. Uso de antibióticos recentes: () Não
 () Sim - Medicamentos: _____
 - Término há quanto tempo? _____
3. Uso de bismuto recente: () Não () Sim
 - Término há quanto tempo? _____
4. Tratamento prévio *H. pylori*: () Não
 () Sim - Medicamentos: _____
 - Término há quanto tempo? _____

Antecedentes pré-operatórios:

1. Tabagismo: () não () sim - ___ cigarros/dia por ___ anos
2. Etilismo: () não () sim - Quantas vezes/semana? _____
3. Atividade física: () não () sim - especificar: _____
4. Hipertensão arterial: () não () sim - Medicação(ões): _____
5. Diabetes Mellitus: () não () sim - Medicação(ões): _____
6. Hipotireoidismo: () não () sim - Medicação(ões): _____
7. Hipercolesterolemia: () não () sim - Medicação(ões): _____
8. Hipertriglicidemia: () não () sim - Medicação(ões): _____
9. Doença coronariana/cardiaca: () não () sim - Medicação(ões): _____
10. Asma/bronquite: () não () sim - Medicação(ões): _____
11. Ansiedade/Depressão: () não () sim - Medicação(ões): _____
12. Doença hematológica: () não () sim - Medicação(ões): _____
13. Síndrome de Cushing: () não () sim - Medicação(ões): _____
14. Transplante de órgãos: () não () sim - Qual? _____
 - Medicação (ões): _____
14. Cirurgias prévias: () não () sim - especificar: _____

Sintomas:

- () Assintomático
 () Pirose
 () Náuseas e/ou vômitos
 () Dor ou queimação epigástrica
 () Saciedade precoce e/ou empachamento pós prandial
 () Dor abdominal
 () Outros. Especifique: _____

Exames:

Data: ___/___/___

1. Teste respiratório com ureia marcada com 13C:

positivo para *H. pylori* negativo para *H. pylori*

2. Endoscopia:

Laudos: _____

3. Teste de urease:

negativo positivo

4. Histologia/Anatomopatológico: _____

H. pylori: negativo positivo

5. Teste molecular (PCR):

negativo positivo

Resistência à: Claritromicina

Levofloxacino

Ambos (Claritromicina e Levofloxacino)

Nenhum

APÊNDICE 4

Tabelas comparativas dos resultados dos métodos diagnósticos para Hp por participante

Participante	¹³ C-UBT	RUT	Histologia
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			
29			
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			
44			
45			
46			

Participante	¹³ C-UBT	RUT	Histologia
47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			
82			
83			
84			
85			
86			
87			
88			
89			
90			
91			
92			

Legenda

-  Teste positivo
 Teste negativo

10. ANEXOS

ANEXO 1

Consultas

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Detalhes do Produto	
Nome da Empresa	Eco Diagnostica Ltda
CNPJ	14.633.154/0002-06
Autorização	8.09.548-8
Produto	BreathID® Smart System

Modelo Produto Médico
BreathID Smart System Apresentação 2: 01 equipamento, 01 bolsa respiratória pré-ingestão, 01 bolsa respiratória pós-ingestão, 01
BreathID Smart System Apresentação 1: 01 equipamento, 01 manual de instrução

Tipo de Arquivo	Arquivos	Expediente, data e hora de inclusão
<i>[sem dados cadastrados]</i>		

Nome Técnico	Instrumento para identificação de micro-organismos ou antibiograma
Registro	80954880203
Processo	25351323410202371
Fabricante Legal	MERIDIAN BIOSCIENCE ISRAEL LTD.
Classificação de Risco	II - Classe II: produtos de médio risco ao indivíduo e ou baixo risco à saúde pública
Vencimento do Registro	VIGENTE
Situação	<i>[sem dados cadastrados]</i>
Data de Publicação	<i>[sem dados cadastrados]</i>