

UNESP- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO".
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CAMPUS BOTUCATU

CENTRO DE ISÓTOPOS ESTÁVEIS

PAOLA CRISTINA FACCIN

TURNOVER DO CARBONO-13 NO TESTE REPIRATÓRIO PARA DIAGNÓSTICO
DO *Helicobacter pylori* EM DIFERENTES TEMPOS DE JEJUM

BOTUCATU

2014

UNESP- UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JÚLIO DE MESQUITA FILHO".
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS - CAMPUS BOTUCATU

CENTRO DE ISÓTOPOS ESTÁVEIS

PAOLA CRISTINA FACCIN

TURNOVER DO CARBONO-13 NO UBT NO DIAGNÓSTICO DO *Helicobacter pylori*
EM DIFERENTES TEMPOS DE JEJUM

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
APRESENTADO AO CONSELHO DE CURSO DE
FÍSICA MÉDICA DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS BOTUCATU COMO REQUISITO PARA
A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE BACHAREL EM
FÍSICA MÉDICA.

ORIENTADOR: PROF. DR. VLADIMIR
ELIODORO COSTA

BOTUCATU

2014

PAOLA CRISTINA FACCIN

TURNOVER DO CARBONO-13 NO UBT NO DIAGNÓSTICO DO *Helicobacter pylori*
EM DIFERENTES TEMPOS DE JEJUM

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO
APRESENTADO AO CONSELHO DE CURSO DE
FÍSICA MÉDICA DO INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
DA UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS BOTUCATU COMO REQUISITO PARA
A OBTENÇÃO DO TÍTULO DE BACHAREL EM
FÍSICA MÉDICA.

ORIENTADOR: PROF. DR. VLADIMIR
ELIODORO COSTA

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. José Luiz Rybarczyk Filho

Prof. Dr. Marco Antonio Rodrigues Fernandes

BOTUCATU

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Faccin, Paola Cristina.

Turnover do carbono-13 no UBT no diagnóstico do
Helicobacter pylori em diferentes tempos de jejum / Paola
Cristina Faccin. - Botucatu, 2014

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Física
Médica) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita
Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Vladimir Eliodoro Costa

Capes: 10500006

1. Estômago - Inflamação. 2. *Helicobacter pylori*. 3.
Carbono 13. 4. Isótopos estáveis.

Palavras-chave: Carbono-13; *Helicobacter pylori*; IRMS;
Jejum; Turnover.

Dedico este trabalho ao meu avô Osvaldo Luiz Cassini, aos meus pais e irmãs pelo amor e o apoio constante, ao meu cunhado Ricardo Carlini e minha amiga Beatriz Garcia pela ajuda e à minha cadelinha Curie pela companhia.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus familiares por todo o apoio ao longo do curso, aos meus professores pelos conhecimentos transmitidos, ao meu orientador Prof. Dr. Vladimir Eliodoro Costa pela paciência, disponibilidade e conselhos, ao Dr. Edson Capone de Moraes pelas palavras de auxílio, ao técnico Evandro Silva pela ajuda e aos amigos pelos momentos divertidos.

RESUMO

A infecção por *Helicobacter pylori* afeta cronicamente a mucosa gástrica de bilhões de pessoas em todo o mundo, é extremamente prevalente em países em desenvolvimento e mais frequentemente adquirida na infância e reconhecida como o agente etiológico mais comum de gastrite crônica. O método de diagnóstico mais utilizado é invasivo pois requer endoscopia digestiva para obter biópsias da mucosa gástrica. Vários estudos têm mostrado que outros testes de diagnóstico estão disponíveis e que o ^{13}C -UBT continua sendo o melhor teste para diagnosticar a infecção por *H. pylori*. Embora a descrição original do ^{13}C -UBT foi publicada há quase 20 anos, o teste ainda não foi definitivamente padronizado. Enquanto alguns estudos sugerem que o jejum antes do teste deveria ser obrigatório, outros não encontraram qualquer diferença significativa entre os testes realizados em jejum e em condição de não jejum. O objetivo deste trabalho foi verificar O Turnover do carbono-13 no UBT no diagnóstico do *Helicobacter pylori* em diferentes tempos de jejum e os resultados mostraram que o DOB igual à 5,0‰ foi alcançado em menos de 10min após a ingestão da ^{13}C -ureia, independente do tempo de jejum efetuado antes do teste e concluiu-se que não há necessidade do jejum para a realização do ^{13}C -UBT se o tempo de coleta for de 10min após a ingestão da ^{13}C -ureia e que o tipo de alimentação ingerida pelo paciente antes do teste, não influencia o resultado final.

ABSTRACT

The Infection by *Helicobacter pylori* chronically affects the gastric mucosa of billions of people worldwide, it is highly prevalent in developing countries and most often acquired in childhood and recognized as the most common etiologic agent of chronic gastritis. The most widely used method of diagnosis is invasive because it requires endoscopy to obtain biopsies of the gastric mucosa. Several studies have shown that other diagnostic tests are available and that ^{13}C -UBT remains the best test to diagnose *H. pylori* infection. Although the original description of the ^{13}C -UBT was published almost 20 years ago, the test has not yet been definitively standardized. While some studies suggest that fasting prior to testing should be mandatory, while others found no significant difference between the tests performed during fasting and nonfasting conditions. The objective of this study was to determine the turnover of carbon-13 UBT in the diagnosis of *Helicobacter pylori* at different times of fasting and the results showed that the DOB equal to 5.0 ‰ was reached in less than 10 minutes after ingestion of ^{13}C -urea independent of the time of fasting before the test and made. It was concluded that there is no need for the fast realization of the ^{13}C -UBT collection time is from 10 minutes after ingestion of ^{13}C -urea and the type of food ingested by patient before the test did not influence the final result.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 1.....	14
Figura 2 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 2.....	14
Figura 3 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 3.....	14
Figura 4 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 4.....	14
Figura 5 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 5.....	15
Figura 6 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 6.....	15
Figura 7 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 7.....	15
Figura 8 – <i>Turnover</i> do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por <i>H. pylori</i> número 8.....	15
Figura 9 – Média dos valores de DOB, acompanhada pelo erro padrão, de todos os pacientes infectados por <i>H. pylori</i> em cada tempo de coleta. Utilizando o tempo de jejum como critério para a montagem das curvas.....	16

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	07
2 OBJETIVO	10
3 MATERIAL E MÉTODOS	11
4 RESULTADOS E DISCUSSÕES	13
5 CONCLUSÃO	17
REFERÊNCIAS.....	18

1 INTRODUÇÃO

A infecção por *Helicobacter pylori* afeta cronicamente a mucosa gástrica de bilhões de pessoas em todo o mundo (Schoep et al., 2010). É extremamente prevalente em países em desenvolvimento e mais frequentemente adquirida na infância e reconhecida como o agente etiológico mais comum de gastrite crônica, mas a infecção é assintomática na maioria dos pacientes. O *H. pylori* está associado ainda a úlceras gástricas e pépticas duodenal, câncer gástrico, linfoma e tecido linfoide associado à mucosa numa minoria de pacientes, principalmente na idade adulta (Araf, Pereira, Machado, Raguza, & Kawakami, 2010).

Em adultos com sintomas graves, são utilizados métodos de diagnóstico invasivos que requerem endoscopia digestiva para obter biópsias da mucosa gástrica e incluem cultura, histologia e teste da urease, embora a maioria dos testes invasivos sejam considerados padrões para o diagnóstico de infecção por *H. pylori*, pois identificam diretamente a presença desta bactéria, estes testes não são recomendados para uso em crianças, e testes não invasivos são opções desejáveis (Leal, Flores, Fuentes-Pananá, Cedillo-Rivera, & Torres, 2011). Além deste caso, as potenciais indicações para o uso de métodos não invasivos para a detecção de *H. pylori* incluem: triagem de pacientes que não necessitam de exame direto da mucosa gástrica, dificuldades na obtenção de biópsias (por exemplo, úlceras hemorrágicas e terapia anticoagulante), avaliação da eficácia da erradicação e estudos epidemiológicos (Mégraud, Bessède, & Lehours, 2014).

O *H. pylori* produz grandes quantidades de urease (ureia-amidohidrolase), uma enzima que é essencial para as bactérias para colonizar o ambiente ácido do estômago. A forte atividade desta enzima é usada como um marcador para a presença de *H. pylori* em métodos de diagnóstico diferentes, e o mais amplamente utilizado é o teste de respiração de ureia marcada com carbono-13 (^{13}C -UBT) “*urea breath test*” (Leal et al., 2011).

“Medline”, “PubMed” e as bases de dados “Cochrane” foram pesquisados em epidemiologia e diagnóstico de *H. pylori* para o período de abril de 2011 à março de 2012, nesta pesquisa vários estudos têm mostrado que a prevalência da infecção por *H. pylori* está diminuindo em adultos e crianças em muitos países, sendo que

outros testes de diagnóstico estão disponíveis, e a maior parte deles têm uma elevada sensibilidade e especificidade, mas o relatório de consenso “*Maastricht IV / Florence*” afirma que o ^{13}C -UBT continua sendo o melhor teste para diagnosticar a infecção por *H. pylori* (Tonkic, Tonkic, Lehours, & Mégraud, 2012). Embora a descrição original do ^{13}C -UBT foi publicada há quase 20 anos, muitas modificações estão sendo introduzidas, uma vez que, o teste ainda não foi definitivamente padronizado (Mégraud et al., 2014).

O ^{13}C é um isótopo estável, que ocorre naturalmente, em cerca de 1,11% de todos os átomos de carbono. Ele pode ser usado para marcar um substrato especialmente concebido que é submetido à via metabólica de interesse. O aparecimento do $^{13}\text{CO}_2$ na respiração reflete o tempo a partir de uma etapa limitante da ingestão do substrato, transporte gastrointestinal, a degradação enzimática no lúmen gastrintestinal ou metabolização pós-absorvente, até ao final da expiração. O ^{13}C isótopo estável difere apenas por um nêutron do ^{12}C , átomo naturalmente mais comum. Alta resolução de espectrômetros de massa de razão isotópica (IRMS) permite a medição desta pequena razão de massa entre $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$. Sendo que a razão isotópica dos isótopos estáveis de carbono é expressa em per mil (‰) e designada como “*delta over baseline*” (DOB) (Braden, 2009).

Depois da hidrólise da ureia marcada com ^{13}C no estômago, a partir da enzima urease liberada pelo *H. pylori*, a ureia se decompõem em amônia e dióxido de carbono, que é expelido pelos pulmões e detectado no CO_2 expirado pelo paciente no equipamento de medição de razão isotópica. Sendo os três principais tipos de equipamentos: *Isotope Ratio Mass Spectrometer* (IRMS), *Non-Dispersive, Isotope-Selective Infrared Spectroscope* (NDIRS) e o *Laser-Assisted Ratio Analyser* (LARA).

Um dos equipamentos mais utilizados é o IRMS, que requer um cromatógrafo a gás e um fornecimento de hélio como gás de arraste. A precisão de medição do IRMS é muito alta, permitindo assim a utilização de pequenas amostras de ar expirado, além da capacidade da máquina para processar sequencialmente mais de 30 amostras por hora em um sistema automatizado, o que torna o sistema ideal para centros de referencia gastroenterológica que realizam várias análises por dia. Embora mais barato que o IRMS, o NDIRS exige maior volume de ar expirado para

ser conectado diretamente ao equipamento para a medição, o que limita consideravelmente a possibilidade de armazenamento e transporte de amostras. Finalmente, o sistema LARA é uma nova tecnologia com características técnicas bem próximas ao IRMS, mas também com alto custo de manutenção (Gisbert & Pajares, 2004).

Existem diferenças entre os protocolos quanto aos métodos de análise de amostras de respiração, tipos de refeição-teste, doses de ureia, o tempo de amostragem da respiração, e os valores de corte do DOB (Mégraud et al., 2014). Numerosas modificações foram propostas para a técnica ^{13}C -UBT e uma multiplicidade de documentos sobre sua metodologia foi publicada, apesar de que uma normalização definitiva deste teste ainda não existe (Gisbert & Pajares, 2004; Selgrad, Kandulski, & Malfertheiner, 2009). O que levou Gisbert e Pajares a uma análise das várias modificações que têm sido sugeridas para a ^{13}C -UBT, tentando responder à questão de qual é o melhor protocolo para este teste.

Concluiu-se no estudo feito por Gisbert e Pajares com base em publicações anteriores que: refeições de teste (e, especialmente, ácido cítrico) provavelmente deve continuar a ser utilizado em protocolos de ^{13}C -UBT, que pode ser realizado com dose relativamente baixa (< 100mg) de ureia 75mg ou 50mg até parecem ser suficiente. Atualmente, há um consenso geral sobre o uso de duas amostras de respiração, uma coletada antes e outra coletada, na maioria dos casos, de 20-30 minutos após a ingestão da ureia, no entanto, ^{13}C -UBT quando é realizado com o ácido cítrico mais 75mg de solução de ureia, excelentes resultados de precisão são obtidos quando amostras de ar são coletadas em 10-15 minutos após ingestão. O valor de corte para o teste foi originalmente determinado como 5,0‰ para o protocolo padrão Europeu, e tem sido tradicionalmente o mais recomendado (Gisbert & Pajares, 2004).

Enquanto alguns estudos sugerem que o jejum antes do teste deveria ser obrigatório (Braden, 2009; Mauro et al., 2006), outros não encontraram qualquer diferença significativa entre os testes realizados em jejum e em condição de não jejum (Gisbert & Pajares, 2004). Portanto, embora jejum prévio pode não ser essencial, este aspecto metodológico ainda permanece controverso, e assim, parece

prudente para executar o ^{13}C -UBT em condições de jejum até que novos dados esclareçam esta questão (Granstrom, Lehours, Bengtsson, & Mégraud, 2008).

A importância em esclarecer definitivamente a necessidade do jejum para a realização do ^{13}C -UBT está na praticidade de podermos realizar o teste em qualquer horário do dia, incluindo casos de urgência, sem que o paciente necessite ficar durante horas sem se alimentar.

2 OBJETIVO

Verificar O Turnover do carbono- 13 no UBT no diagnostico do *Helicobacter pylori* em diferentes tempos de jejum.

3 MATERIAL E MÉTODOS

Participaram do estudo 28 indivíduos. Todos assinaram um acordo de participação da pesquisa, realizado no Centro de Isótopos Estáveis da UNESP de Botucatu, onde continham informações sobre o teste e um questionário que foi preenchido com dados pessoais de cada pessoa, se havia diagnósticos anteriores de doenças gástricas e o uso de medicações como antibióticos e/ou Omeprazol (inibidor de bomba de prótons) que são utilizados no tratamento contra *H. pylori* (Malfertheiner et al., 2011; Selgrad et al., 2009) e podem alterar o resultado real do UBT.

Para o diagnóstico inicial destes indivíduos e durante toda a pesquisa, foi utilizado o equipamento IRMS do tipo ABCA (do inglês, *Automated Breath Carbon Analyzer*) da marca SerCon, a ureia BREATHQUALITY UBT ^{13}C -UREA da marca ABANALITICA, que é comercializada na forma farmacêutica em frasco de 10ml de uso oral contendo 75mg de ^{13}C -ureia (isótopo estável e não radioativo) e ácido cítrico monohidratado em água depurada q.b a 10ml como substância inativa usada como veículo do princípio ativo que complementa a massa ou o volume especificado, dissolvida em 200ml de água (Braden, 2009).

Os procedimentos para a detecção da infecção por *H. pylori* foram realizados em cada paciente após, pelo menos, 6h de jejum e mantiveram a ordem expressa no Tabela 1.

Após a coleta dos sopros os tubos foram enviados para análise no equipamento IRMS. Utilizando o DOB superior a 5,0‰ como resultado positivo para a infecção (Braden, 2009)(Gisbert & Pajares, 2004). Ao fim das análises, entre os 28 indivíduos que realizaram o teste, 8 obtiveram resultado positivo para *H. pylori*.

Tabela 1 - Fases dos procedimentos realizados para a detecção da infecção por *H. pylori* em cada um dos pacientes.

Fase	Procedimento
1	Identificação dos tubos com marcação numérica
2	Preparo de canudos, copos, cronometro, água e ureia
3	Demonstração do processo de coleta do sopro com o paciente
4	Primeira coleta (basal) em dois tubos
5	Preparo da ureia dissolvida em 200ml de água
6	Ingestão da ureia pelo paciente, seguida pela iniciação da contagem de tempo pelo cronometro

	Gargarejo e bochecho de água limpa para eliminação de resíduos
7	de ureia na boca do paciente
8	Espera de 10min para a próxima coleta de sopro ^[7]
9	Coleta de sopro em dois novos tubos

Os pacientes infectados mostraram-se dispostos a prosseguir com o estudo e novos testes foram agendados e efetuados da seguinte forma: mantiveram-se os procedimentos iniciais já citados, modificando apenas as coletas realizadas após a ingestão da ureia. Nesta fase, foram coletados 32 tubos de sopros por paciente, dois tubos com amostra basal no tempo zero e a cada 2,5min foram coletados 2 novos tubos até atingir o tempo de 30min, seguindo as coletas em intervalos de 5min até a marca de 45 min.

Este processo foi refeito quatro vezes com cada um dos 8 pacientes em diferentes dias. A primeira com 6h de jejum, a segunda com 1h de jejum, a terceira com 2h de jejum e a ultima com 4h de jejum. Esta sequencia de testes também foi realizada em 2 pacientes que não apresentaram infecção por *H. pylori* para que pudéssemos observar a possibilidade do surgimento de falso-positivo resultante de uma casual produção de *urease* devido à alimentação ingerida pelo paciente.

Este trabalho foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu 4429/12.

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

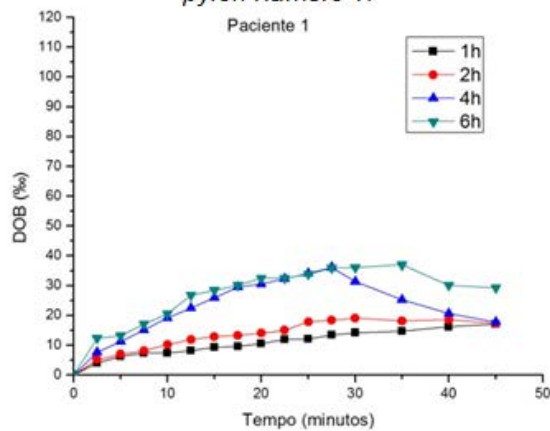
Para expor os dados obtidos nos testes realizados, usamos o *Turnover* do ^{13}C -UBT para observar a variação da razão isotópica entre os carbonos 13 e 12 em função do tempo. Para melhor interpretação, os gráficos foram separados por paciente.

As curvas presentes no *Turnover* indicam a razão de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ detectada no sopro do paciente ao passar do tempo, sendo que o aumento na quantidade de carbono-13 presente nas amostras de ar produz a elevação da curva. Ao passar dos minutos, a urease é degradada pela metabolização normal que ocorre no estômago ocasionando o decaimento da curva.

Como o esperado, o *Turnover* presente nas figuras 1 a 8 apresenta DOB igual à zero na análise feita das amostras basais para todos os tempos de jejum e a elevação da curva segue a quebra da ureia e a liberação de $^{13}\text{CO}_2$ nas vias respiratórias até atingir um valor máximo de DOB, seguido pelo decaimento da curva resultante do processo digestivo humano e a atividade enzimática, causando a redução da quantidade de ureia presente no estomago. Sendo assim, os menores valores de DOB são encontrados no *Turnover* dos testes realizados com 1 ou 2h de jejum, pois nesta fase o alimento ainda está no início do processo digestivo no estômago do paciente, ocorrendo pouca liberação de suco gástrico e dificultando o contato da urease com a ^{13}C -ureia ingerida. Isso ocorre porque a produção de urease pelo *H. pylori* é utilizada como sistema de defesa da bactéria contra o processo digestivo natural do estômago e intensificada com a presença do suco gastrico (Leal et al., 2011).

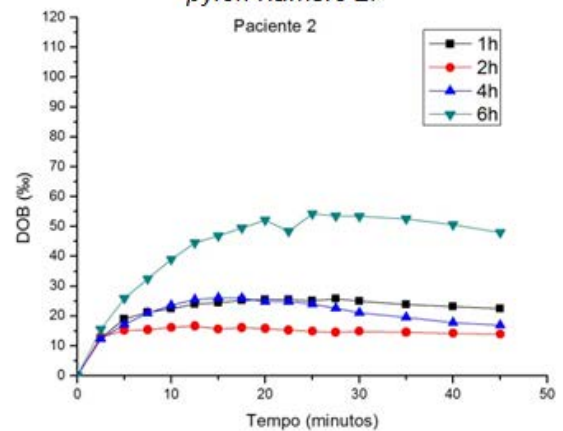
Entretanto, os maiores valores de DOB estão no *Turnover* dos testes realizados com 6h de jejum, pois com o estômago vazio a ^{13}C -ureia ingerida tem amplo contato com as paredes internas do estômago que estão colonizadas pelo *H. pylori*, facilitando o contato da enzima com o substrato e o processo da quebra da ^{13}C -ureia.

Figura 1 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 1.



Fonte: Próprio autor.

Figura 2 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 2.

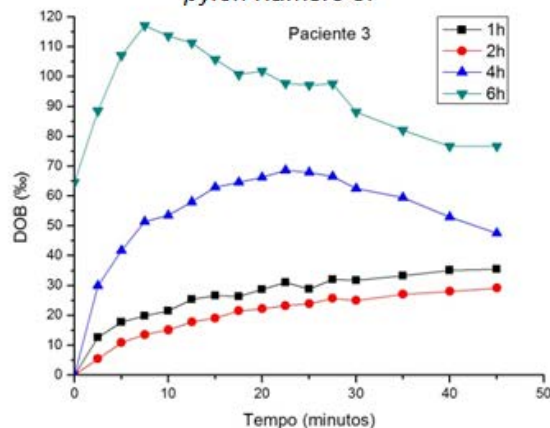


Fonte: Próprio autor.

Na figura 1, o menor valor do DOB é de 4,04‰ e ocorreu a 2,5min após a ingestão da ^{13}C -ureia, enquanto que em 35min está localizado o maior valor que é de 36,94‰. Já na figura 2, o menor e o maior valor de DOB são de 12,63‰ (2,5min) e 54,19‰ (25min) respectivamente. Sendo que, a precisão destes valores só foi possível com o uso do equipamento IRMS que possui uma sensibilidade de 98% e uma especificidade de 97% (Savarino, Landi, & Dulbecco, 2000).

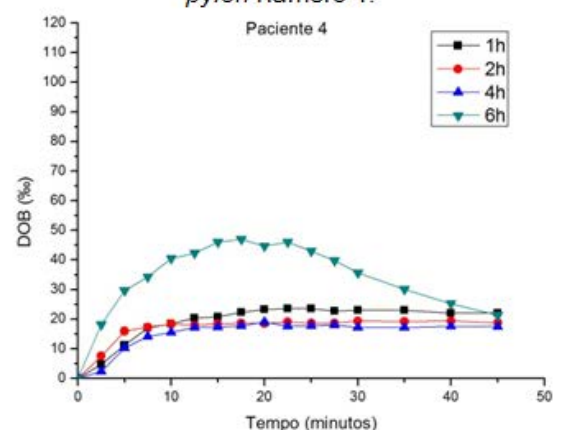
O paciente 3 (figura 3) apresentou menor valor de DOB igual à 5,51‰ em 2,5min e o maior valor sendo 117,08‰ em 10min. A figura 4 mostra o menor valor, também em 2,5min, igual à 4,81‰ e o maior posicionado em 46,03‰ em 15min.

Figura 3 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 3.



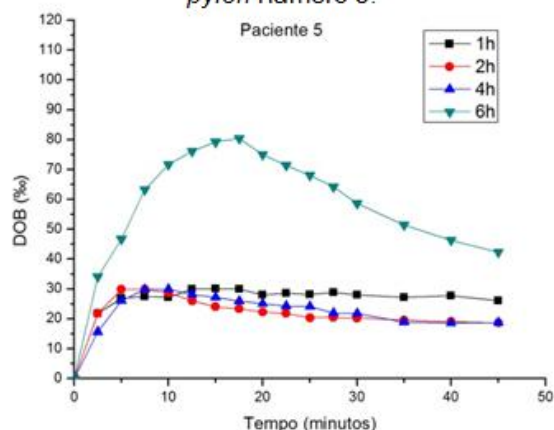
Fonte: Próprio autor.

Figura 4 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 4.



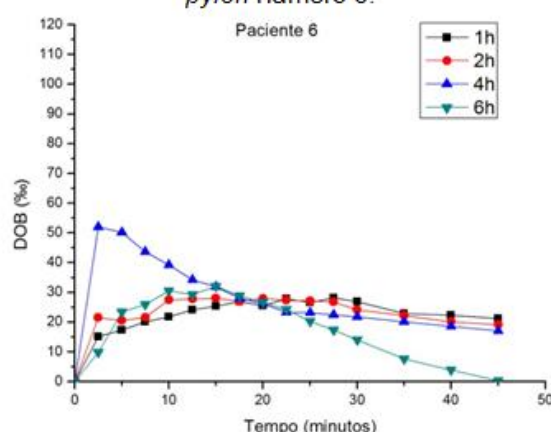
Fonte: Próprio autor.

Figura 5 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 5.



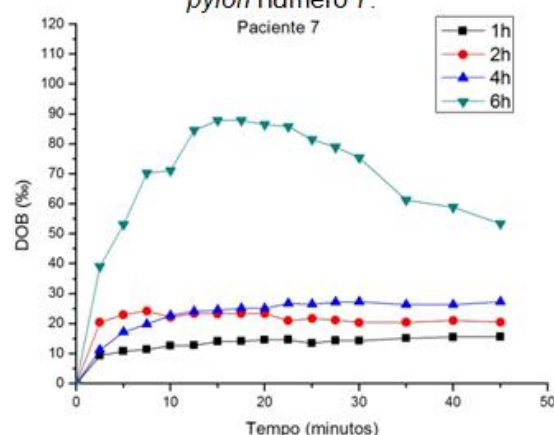
Fonte: Próprio autor.

Figura 6 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 6.



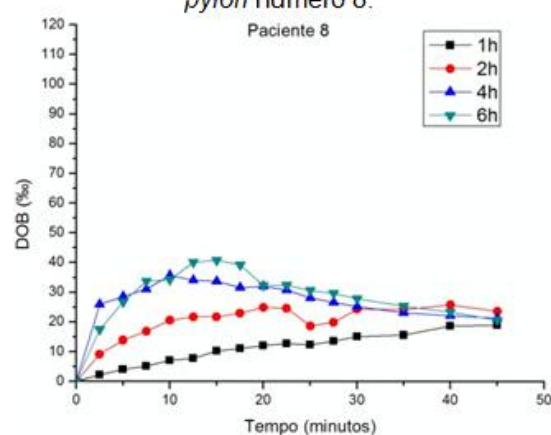
Fonte: Próprio autor.

Figura 7 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 7.



Fonte: Próprio autor.

Figura 8 – Turnover do ^{13}C no UBT de 1, 2, 4 e 6h de jejum do paciente infectado por *H. pylori* número 8.

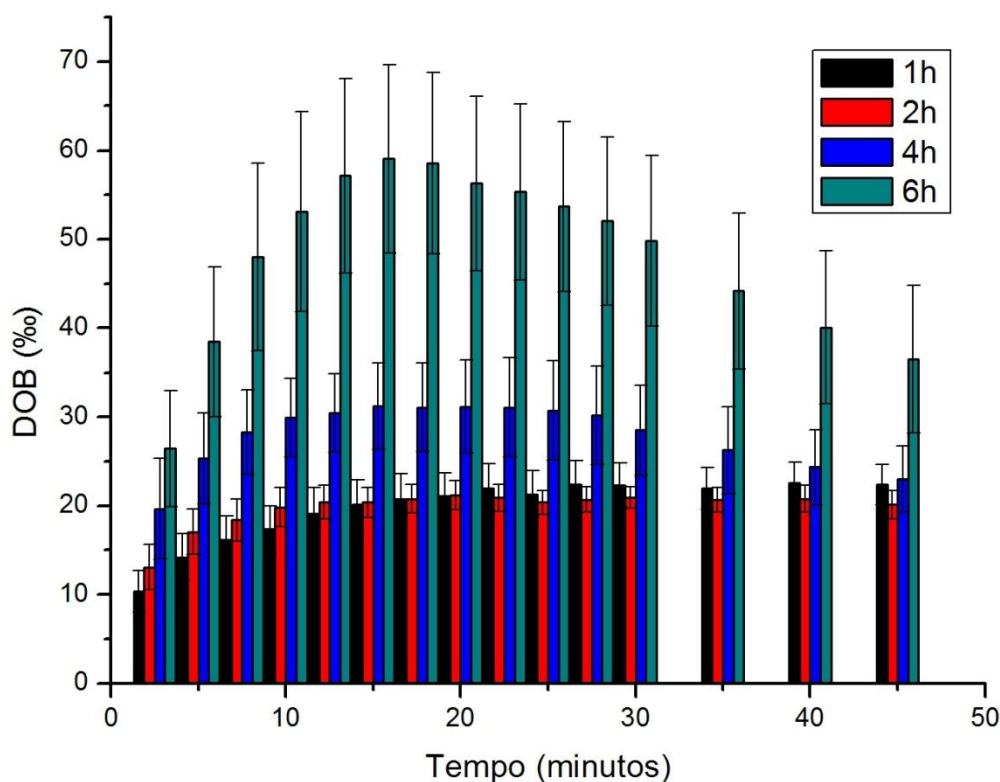


Fonte: Próprio autor.

O Turnover do ^{13}C -UBT das figuras 5, 6, 7 e 8 mostram, em 2,5min, o menor valor de Dob sendo de 21,84‰, 15,17‰, 9,38‰ e 2,28‰ respectivamente enquanto o maior valor, seguido pelo tempo, de cada um destes pacientes é de 80,31‰ (17,5min), 32,02‰ (15min), 87,82‰ (17,5min) e 40,73‰ (15min).

Considerando os valores obtidos nesta pesquisa, todos os pacientes infectados pelo *H. pylori* apresentaram Dob superiores á 5,0‰ em menos de 10min após a ingestão da ^{13}C -ureia, independente do tempo de jejum utilizado.

Figura 9 – Média dos valores de DOB, acompanhada pelo erro padrão, de todos os pacientes infectados por *H. pylori* em cada tempo de coleta. Utilizando o tempo de jejum como critério para a montagem das curvas.



Fonte: próprio autor.

A figura 9 mostra as médias feitas com os valores de DOB de todos os pacientes dando origem ao *Turnover* do ^{13}C -UBT em cada hora de jejum em que os testes foram realizados. Sendo ainda adicionado o erro padrão em cada ponto do gráfico que avalia a variabilidade de cada média e a precisão de seu cálculo. Esta ilustração mostra ainda, que em todas as horas de jejum os valores de DOB presentes em 10min são superiores a 5,0%, mesmo considerando o erro. Entretanto, as margens de erro aparecem bem amplas, expondo a distinção do metabolismo natural de cada um dos pacientes infectados e a variação da quantidade de bactérias presente no estômago de cada indivíduo, o que explica uma maior, ou menor, atividade enzimática, e consequentemente, liberação de $^{13}\text{CO}_2$ pela expiração do paciente.

Nos 2 pacientes que obtiveram resultado negativo para a infecção por *H. pylori*, os valores de DOB obtidos nos testes realizados em todas as horas de jejum foram bem próximos e todos menores que 3,5%, indicando que o tipo de alimento ingerido pelo indivíduo antes do ^{13}C -UBT não influencia no resultado final, ou seja, não favorece de nenhuma forma o surgimento de falso-positivo.

5 CONCLUSÃO

Como previsto, o *Turnover* do ^{13}C -UBT pôde ser observado de forma coesa nos testes realizados em todos os pacientes, possibilitando a visualização de resultados positivos para a infecção por *H. pylori* nos valores de DOB maiores que 5,0‰. Analisando a influência do jejum no ^{13}C -UBT utilizado no diagnóstico desta bactéria, por meio dos resultados obtido neste trabalho, observou-se que não há necessidade de o paciente estar em jejum para a realização do teste, pois 1h após a última refeição já é possível adquirir resultados positivos para a infecção com amostras de sopro coletadas em 10min após a ingestão da ureia marcada com ^{13}C , e que o tipo de alimentação ingerida e/ou a presença da ^{13}C -ureia no estômago do paciente não altera o resultado final do ^{13}C -UBT.

REFERÊNCIAS

- Araf, L. N., Pereira, C. A. D. B., Machado, R. S., Raguza, D., & Kawakami, E. (2010). Helicobacter pylori and iron-deficiency anemia in adolescents in Brazil. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 51(4), 477–80. doi:10.1097/MPG.0b013e3181d40cd7
- Braden, B. (2009). Methods and functions: Breath tests. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 23(3), 337–52. doi:10.1016/j.bpg.2009.02.014
- Gisbert, J. P., & Pajares, J. M. (2004). Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection -- a critical review. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(10), 1001–17. doi:10.1111/j.1365-2036.2004.02203.x
- Granstrom, M., Lehours, P., Bengtsson, C., & Mégraud, F. (2008). Diagnosis of Helicobacter pylori. *Helicobacter*, 13 Suppl 1, 7–12. doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00637.x
- Leal, Y. a, Flores, L. L., Fuentes-Pananá, E. M., Cedillo-Rivera, R., & Torres, J. (2011). 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection in children: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*, 16(4), 327–37. doi:10.1111/j.1523-5378.2011.00863.x
- Malfertheiner, P., Bazzoli, F., Delchier, J.-C., Celiński, K., Giguère, M., Rivière, M., & Mégraud, F. (2011). Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*, 377(9769), 905–13. doi:10.1016/S0140-6736(11)60020-2
- Mauro, M., Radovic, V., Zhou, P., Wolfe, M., Kamath, M., Bercik, P., ... Armstrong, D. (2006). 13C urea breath test for (Helicobacter pylori): determination of the optimal cut-off point in a Canadian community population. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 20(12), 770–4. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2660833&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Mégraud, F., Bessède, E., & Lehours, P. (2014). [Diagnosis of Helicobacter pylori infection]. *La Revue Du Praticien*, 64(2), 201–6. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24701886>
- Savarino, V., Landi, F., & Dulbecco, P. (2000). Isotope Ratio Mass Spectrometry (IRMS) Versus Laser-Assisted Ratio Analyzer (LARA) A Comparative Study Using Two Doses of [13 C] Urea and Two Test Meals for Pre- and Posttreatment Diagnosis of Helicobacter pylori Infection, 45(11), 2168–2174.

- Schoep, T. D., Fulurija, A., Good, F., Lu, W., Himbeck, R. P., Schwan, C., ... Marshall, B. J. (2010). Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS ONE*, 5. doi:10.1371/journal.pone.0015042
- Selgrad, M., Kandulski, A., & Malfertheiner, P. (2009). *Helicobacter pylori*: diagnosis and treatment. *Current Opinion in Gastroenterology*, 25(6), 549–56. doi:10.1097/MOG.0b013e32833159f2
- Tonkic, A., Tonkic, M., Lehours, P., & Mégraud, F. (2012). Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 17 Suppl 1, 1–8. doi:10.1111/j.1523-5378.2012.00975.x