



UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA

EDUARDO FERRI ZOTTIS

**SOROLOGIA *versus* HISTOLOGIA: UMA ANÁLISE COMPARATIVA PARA
DETECÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI***

PASSO FUNDO

2025

SOROLOGIA *versus* HISTOLOGIA: UMA ANÁLISE COMPARATIVA PARA DETECÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI*

Projeto de pesquisa para conclusão de residência médica no curso de Gastroenterologia da Universidade Federal da Fronteira Sul – UFFS, de Passo Fundo - RS, com campo de atividade no Hospital São Vicente de Paulo (HSVP).

Orientadora: Prof. Dr^a Lisia Hoppe

Coorientadora: Prof. Dr^a Daniela Augustin Silveira

PASSO FUNDO

2025

RESUMO

Introdução: A infecção pelo *Helicobacter pylori* causa gastrite crônica ativa, que pode cursar com doenças gastroduodenais, como úlcera péptica, câncer gástrico e linfoma. Dos testes disponíveis, temos os invasivos, como a análise histopatológica através de endoscopia digestiva alta com biópsia gástrica, e não invasivos, como a pesquisa de anticorpos anti-*Helicobacter pylori* sérico. **Objetivos:** Comparar dois testes diagnósticos de *Helicobacter pylori*, através de biópsia gástrica com histologia e pela dosagem sérica de anticorpos anti-*H. pylori*. **Metodologia:** Estudo diagnóstico realizado em população não probabilística, por conveniência, em pacientes maiores de 18 anos encaminhados ao serviço de Endoscopia Digestiva Alta do HSVP, em Passo Fundo - RS. Antes do exame, os pacientes foram questionados sobre sua possível participação na pesquisa e, quando aceito, coletados exames e aplicado questionário clínico. **Resultados:** Em 46 pacientes analisados, 31 eram mulheres, sendo a média de idade igual a 55 anos. A biópsia gástrica foi positiva em 19 pacientes, enquanto que a sorologia IgG foi positiva em 29 pacientes, gerando uma sensibilidade de 94,1%, especificidade de 59,2% e acurácia de 73,9%. Com isso, o valor preditivo negativo da sorologia em relação ao padrão-ouro (histologia gástrica) foi de 94,12%, valor preditivo positivo de 62,07%, com $p < 0,005$. **Conclusão:** A sorologia é um exame adequado para exclusão da infecção pelo *Helicobacter pylori* na amostra examinada.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, anticorpos, Ressecção Endoscópica de Mucosa, endoscopia gastrointestinal.

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AINE – Anti-inflamatório não esteroideal
Baba – Blood group antigen-binding adhesin
CagA – Cytotoxic-associated antigen A
cagA - cytotoxic-associated gene A
EDA- Endoscopia digestiva alta
EPF – Exame parasitológico de fezes
H. pylori – *Helicobacter pylori*
HopQ – *Helicobacter* outer membrane protein Q
HSVP – Hospital São Vicente de Paulo
IBP – Inibidor de bomba de prótons
IDH – Índice de Desenvolvimento Humano
IGG – Imunoglobulina G
IGM – Imunoglobulina M
IMC – Índice de massa corporal
MALT - Tecido linfóide associado à mucosa
OipA – Outer inflammatory protein A
OLGA – Operative Link On Gastritis Assessment
OLGIM – Operative Link On Gastric Intestinal Metaplasia Assessment
OMS – Organização Mundial da Saúde
OR – Odds ratio
PCR – Polimerase chain reaction ou reação em cadeia da polimerase
ROMA- Algoritmos diagnósticos da fundação ROMA para sintomas gastrointestinais
RV – Razão de Verossimilhança
Saba – Sialic acid-binding adhesin
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TRU- Teste rápido da urease
UFFS – Universidade Federal da Fronteira Sul
UNESP-Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina, Botucatu
VacA – Exotoxina vacuolating cytotoxin
vacA - Vacuolating cytotoxin gene
VPN – Valor Preditivo Negativo
VPP – Valor Preditivo Positivo

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	6
METODOLOGIA.....	8
RESULTADOS.....	12
Participantes.....	12
Desempenho diagnóstico da sorologia.....	13
DESENVOLVIMENTO E CONCLUSÕES.....	14
REFERÊNCIAS.....	16
APÊNDICES.....	19
APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	19
APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO.....	22
ANEXOS.....	23
ANEXO A – LICENÇA ROME FOUNDATION PARA USO DE QUESTIONÁRIO SINTOMATOLÓGICO.....	23
ANEXO B - QUESTIONÁRIOS SINTOMATOLÓGICOS: DISPEPSIA E REFLUXO GASTRO ESOFÁGICO- ROMA IV.....	33
ANEXO C - TERMO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA/CARTA DE ACEITE DA INSTITUIÇÃO HSVP.....	38

INTRODUÇÃO

A infecção gástrica por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) atinge mais da metade da população mundial, com distribuição inversamente proporcional ao Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país (HUNT, 2011). A carga da doença é maior sobre população com maior vulnerabilidade social. Como acontece com a maioria das doenças infecciosas, o maior impacto na redução dessa carga depende de melhorias nas condições socioeconômicas que interrompem a transmissão (WGO, 2021).

A principal forma de transmissão da bactéria é de pessoa para pessoa, em especial dentro do grupo familiar, embora a bactéria possa ser adquirida indiretamente do meio ambiente. O estômago humano é o único reservatório bem estabelecido do *H. pylori* (CARVALHAES; MAGALHAES, 2023).

O estômago é um local desfavorável para a colonização da maioria dos patógenos, por possuir uma camada de muco protetora, presença acentuada de células do sistema imunológico e pH extremamente ácido. Não por acaso, o *H. pylori* possui múltiplos mecanismos que permitem sua sobrevivência no hostil ambiente gástrico, como a síntese de enzimas, em especial a urease, que neutraliza o pH ácido estomacal através da hidrólise de ureia endógena em amônia e dióxido de carbono (PORRAS et al., 2013). A motilidade e a carga de colonização de *H. pylori* estão positivamente correlacionadas com a infiltração neutrofílica. A colonização é a base da reação inflamatória induzida por *H. pylori*, e a motilidade é um determinante crítico da colonização que afeta o curso da infecção (GU, 2017). Além disso, a existência do flagelo, associada à liberação de enzimas mucolíticas, permite-lhe locomoção no muco que recobre a superfície gástrica (DUNNE; DOLAN; CLYNE, 2014).

As proteínas da membrana externa, como *BabA*, *SabA*, proteínas inflamatórias externas do *H. pylori* (OipA, HopQ) e outras proteínas interagem com os receptores encontrados nas células epiteliais do hospedeiro, desempenhando um papel fundamental em eventos patológicos de infecções persistentes. Nos países ocidentais, a infecção por cepas produtoras de *BabA* tem sido associada a um risco aumentado de desenvolvimento de úlcera péptica (ANSARI; YAMAOKA, 2019). O polimorfismo genético, característico das diferentes cepas de *H. pylori*, é um fator-chave para a sua patogenicidade. Um fator genômico de extrema importância é o gene *cagA*, responsável

pela expressão da onco-proteína *CagA*, intimamente ligada à carcinogênese gástrica, principalmente do carcinoma tipo intestinal (COELHO et al., 2018).

Diversas doenças já têm relação bem estabelecida com a infecção gástrica por *H. pylori*, como gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico (DANI; PASSOS, 2011). Esse último ainda é uma causa importante de morte a nível mundial, sendo que a bactéria é causa infecciosa mais comum de câncer do planeta (DE MARTEL et al., 2020).

Vários métodos diagnósticos estão disponíveis para detectar infecções por *H. pylori*. Eles podem ser amplamente classificados como métodos invasivos e não invasivos, dependendo da necessidade de obter uma biópsia gástrica do paciente. Quando uma endoscopia é indicada, o *H. pylori* pode ser detectado por histologia, teste rápido de urease (RUT), cultura e testes baseados em reação em cadeia da polimerase (PCR) usando amostras de biópsia gástrica (POHL et al, 2019).

O teste histológico fornece alta sensibilidade e especificidade para a detecção do *H. pylori* nos pacientes com úlcera péptica. (MCCONAGHY, DECKER, NAIR, 2023). A histologia é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico da infecção por *Helicobacter pylori*, pois também permite a análise de alterações na mucosa gástrica. Já o teste sorológico é não invasivo, baseado na detecção do anticorpo anti-*H. pylori* IGG, amplamente disponível, barato, fácil de realizar e muito aceito pelos pacientes. Estudos realizados no Brasil avaliando testes sorológicos por técnica de imunoensaio enzimático (ELISA) encontraram uma sensibilidade de 93,9-97,4% e especificidade de 88,9-100%, sendo que sua principal limitação é não conseguir distinguir entre infecção aguda ou prévia (COELHO et al, 2018).

Devido ainda a algumas incertezas quanto aos testes não invasivos e o grau de morbidade potencial da infecção pelo *H. pylori*, este estudo tem como objetivo, primeiramente, procurar métodos que permitam a detecção do *Helicobacter pylori*, além de fornecer maior base científica ao médico requisitante, para interpretar com confiança o exame escolhido e tratar a bactéria com segurança e respaldo, também entregando ao paciente um método seguro, qualificado, confortável e de fácil acesso. Sendo assim, iremos avaliar a acurácia da sorologia (IGG e IGM) em relação ao padrão-ouro (biópsia gástrica com histologia), para o diagnóstico do *Helicobacter pylori* e analisar contextos de uso.

Com o estudo, espera-se obter resultados condizentes com o padrão visto em artigos similares, como prevalência moderada entre os participantes, alta sensibilidade, baixa especificidade e moderada acurácia da sorologia IGG. Já da IGM, espera-se obter resultados que demonstrem sua ineficácia para o diagnóstico. Sendo assim, a sorologia ainda manteria-se como um exame de rastreio, porém com falhas significativas no diagnóstico da infecção ativa do *Helicobacter pylori*.

METODOLOGIA

Nosso estudo é quantitativo, observacional, transversal, descritivo e analítico. É parte do projeto piloto denominado “DETECÇÃO DE COLONIZAÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI* NA CAVIDADE ORAL PELA REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE EM INDIVÍDUOS COM OU SEM GASTRITE CRÔNICA”.

Foi realizado durante o período de fevereiro de 2025 a setembro de 2025, nas dependências da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS) campus Passo Fundo, incluindo o Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular; no serviço de endoscopia digestiva e laboratório de Patologia do Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), localizados no município de Passo Fundo, no estado do Rio Grande do Sul.

A população do estudo é não probabilística por conveniência, constituída por pacientes encaminhados para a realização de endoscopia digestiva alta (EDA). Antes da realização do exame os pacientes eram convidados a participar da pesquisa e, se concordassem, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme consta no apêndice A, era realizada aplicação do questionário sociodemográfico e sintomatológico licenciado pela Fundação ROMA, para uso na pesquisa, conforme consta nos anexos A e B. Os dados obtidos nos questionários aplicados foram duplamente digitados, para aumentar a precisão de registro dos resultados, em um banco de dados desenvolvido no programa Epidata versão 3.1 (distribuição livre).

Foram incluídos no estudo pacientes adultos, maiores de 18 anos, encaminhados para a realização do exame de endoscopia digestiva alta e que tivessem realizado coleta de sorologia e biópsia gástrica com análise histopatológica para a pesquisa de *Helicobacter*

Pylori. Foram excluídos do estudo os pacientes que não respondessem adequadamente às perguntas contidas no questionário, que se negassem a participar da pesquisa, ou que não tivessem ambos os resultados de histologia e sorologia coletados.

As biópsias gástricas eram obtidas durante a realização do exame endoscópico e a coleta de uma amostra de sangue após para a coleta da sorologia.

As biópsias coletadas durante o exame endoscópico eram armazenadas em frascos com formol e encaminhadas ao laboratório de Patologia do HSVP. A análise histopatológica da biópsia foi executada por patologista não vinculado à pesquisa. Os cortes histopatológicos das biópsias eram corados em Hematoxilina e Eosina e, se necessário, era realizada a coloração de Giemsa para melhor identificação do *Helicobacter pylori*. O laudo anatomopatológico emitido foi descritivo levando em consideração: topografia, morfologia e etiologia, seguindo o protocolo do Sistema Sydney para a classificação das gastrites, bem como as classificações de OLGA e OLGIM, conforme a rotina do laboratório. Depois de emitido o laudo histopatológico da biópsia, os resultados foram compilados e arquivados em sistema de dados gerados especificamente para a pesquisa.

As alíquotas de sangue eram obtidas em duas seringas de 5mL, sem a utilização de equipos. Os primeiros 5mL eram descartados para eliminar resíduos de medicações e/ou soro fisiológico e minimizar o risco de hemólise, como pode ser observado no frasco da direita da imagem da figura 1. O conteúdo do segundo frasco era o que seria processado para o estudo, sendo 2 mL acondicionado em tubo de tampa roxa para tipagem sanguínea e 3ml no tubo de tampa vermelha para a sorologia (Figura 1).



Figura 1. Centrífuga, balança de precisão e tubos de coleta.

Após a coleta de sangue, foi realizada a centrifugação imediata do sangue para sorologia, em centrífuga FANEM 3000rpm, por 15min, com a separação do plasma (sobrenadante), dos elementos figurados do sangue (células que passam pelo filtro). Na balança, as amostras eram pesadas antes da centrifugação para colocar o contrapeso de mesma medida na centrífuga. O tubo para coleta sanguínea de sorologia possui um filtro no fundo (Figura 2). Após a centrifugação os tubos foram acondicionados sob refrigeração em geladeira comum a 4°C até o seu envio para o laboratório de análises clínicas.

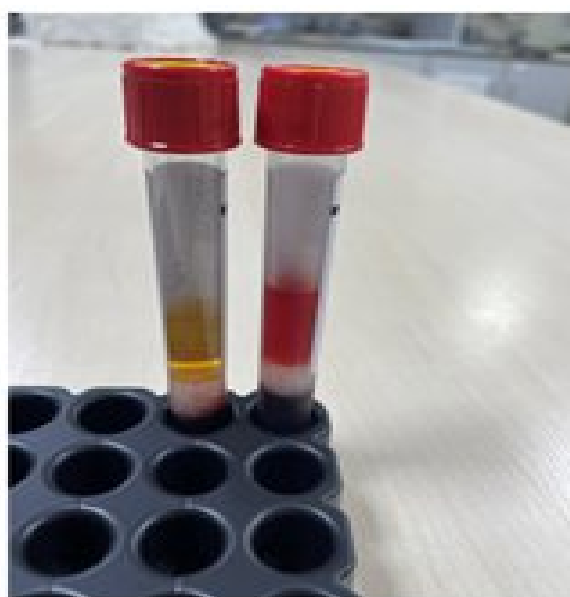


Figura 2. Tubos de coleta com filtro no fundo.

No final de cada turno, as amostras eram transportadas para o laboratório de Bioquímica da Universidade Federal da Fronteira Sul, onde as amostras foram analisadas para presença de anticorpos anti-*Helicobacter pylori* através da técnica ELISA. Nas terças-feiras, quinzenalmente, das 8h30min às 17h. Todas as informações dos questionários eram registradas em sistema de dados gerados especificamente para a pesquisa.

A análise estatística foi realizada no software de distribuição livre PSPP e compreendeu a média e desvio padrão das variáveis numéricas e distribuição de frequências, absoluta e relativa, das variáveis categóricas. A análise de associação entre as variáveis dependentes com as variáveis independentes foi verificada por meio do teste chi-quadrado, empregando-se nível de significância de 5%. Foi avaliada a positividade de DNA de *H. pylori*, assim como a relação da positividade com os aspectos clínicos e epidemiológicos. Para avaliação das propriedades diagnósticas (sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia) foram cruzadas as variáveis dicotomizadas (presença e ausência de *H.pylori*) dos resultados das técnicas de ELISA com o resultado histopatológico (padrão-ouro).

A pesquisa foi desenvolvida de acordo com a resolução 466/12 CNS, sendo que o projeto foi submetido e aprovado pela Gerência de Ensino e Pesquisa do HSVP, sem necessidade de inclusão do projeto para avaliação ética pelo Comitê de Ética em Pesquisa da universidade (CEP/UFS), através da Plataforma Brasil, pois era parte de um projeto piloto, que obteve aprovação pelo CEP da UFS e da Gerência de Ensino e Pesquisa do HSVP. A pesquisa foi realizada com respeito a todos os preceitos éticos estabelecidos, zelando pela legitimidade, privacidade e sigilo das informações, quando necessárias, tornando os resultados desta pesquisa públicos.

Para minimizar o risco de quebra de confiabilidade, o nome do paciente era suprimido do questionário e das amostras, sendo utilizado um número para a sua identificação. Os dados da pesquisa foram manuseados apenas pela equipe de pesquisa que se comprometeu com a confidencialidade das informações.

A coleta das amostras de sangue não gerou desconforto adicional aos participantes da pesquisa, uma vez que esta medida faz parte da rotina de execução de exames endoscópicos no setor.

Para fins éticos foi usado o termo de compromisso para uso de dados em arquivos, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e o Termo de Ciência e Concordância das Instituições envolvidas.

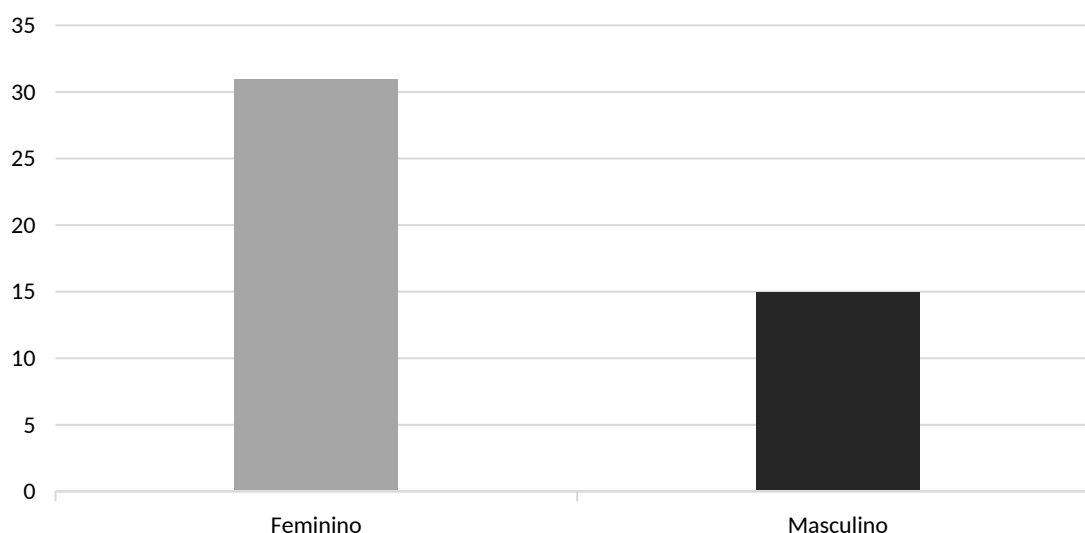
As amostras coletadas foram usadas exclusivamente para a análise proposta nessa pesquisa e após a análise, serão descartadas de acordo com as normas de biossegurança, conforme acordado com o paciente no TCLE. O projeto piloto, segue em andamento. Ao paciente, foi garantida a possibilidade de deixar o estudo em qualquer momento do processo de coleta de dados/informações, como previsto no TCLE.

Os dados obtidos serão arquivados até a finalização do projeto piloto, por 5 anos e após finalizado o tempo de guarda, os arquivos serão destruídos em uma fragmentadora de papel e descartados.

RESULTADOS

Participantes

Dos 46 pacientes incluídos, trinta e um (67,4%) eram do sexo feminino e 15 (32,6%) do sexo masculino (Tabela 1). A média de idade foi de 55 anos, variando entre 18 e 77 anos, com mediana de 56 anos. Acima dos 50 anos, 10 pacientes tiveram a pesquisa do *Helicobacter pylori* positiva por histopatologia, enquanto que, nos pacientes menores de 50 anos, 9 foram positivos. Onze dos 31 pacientes (34%) femininos foram positivos para *H. pylori* para ambos os exames (biópsia e sorologia), dez foram negativos (31%). Já dos homens, 6 foram ambos negativos (37%) e 8 foram positivos (50%).

Tabela 1. Distribuição dos pacientes de acordo com o sexo

Desempenho diagnóstico da sorologia

Na amostra, 19 pacientes (41%) apresentaram histopatologia gástrica positiva para pesquisa de *Helicobacter pylori*, vinte e nove (63%) com sorologia IGG positiva para *H. pylori*, enquanto que 100% dos testes de IGM foram negativos. Nessa população, 18 pacientes tiveram tanto histopatologia quanto sorologia IGG positivos para *H. pylori* (39%); enquanto que 16 pacientes tiveram os dois exames negativos (34%), como consta na Tabela 2. A prevalência de ambos testes positivos foi de 43,1% no estudo.

Tabela 2. Relação de concordância de Histopatologia gástrica com Sorologia.

Histopatologia	Sorologia Positiva	Sorologia Negativa	Total
Positivo	18	01	19
Negativo	11	16	27
Total	29	17	46

Tomando a biópsia gástrica como padrão-ouro, obtivemos uma sensibilidade de 94,74% da sorologia e especificidade de 59,26%, com acurácia de 73,91%. Sendo assim, o valor preditivo positivo (VPP) da sorologia foi de 62,07% e o valor preditivo negativo (VPN) de 94,12%, com razão de verossimilhança positiva (RV+) de 2.32 e RV- de 0.089.

Também se observa uma taxa de falsos positivos de 40,7% e de falsos negativos de 5,26%. Esses dados geram uma significância estatisticamente relevante ($p < 0,001$) pelo teste chi quadrado.

DESENVOLVIMENTO E CONCLUSÕES

Helicobacter pylori é um bacilo gram-negativo flagelado que é conhecido por colonizar a mucosa gastrointestinal de quase metade da população humana global, com taxas de prevalência variadas em diferentes regiões geográficas (GU, 2017). A bactéria tem sido implicada em doenças pépticas ácidas do estômago e duodeno e neoplasia do estômago. O *H. pylori* foi detectado em indivíduos de todas as idades em todo o mundo e sua prevalência varia entre 20% e 80% (PATEL, 2014). Segundo a revisão sistemática de Li Y et al. (2023), a prevalência mundial do *H. pylori* reduziu de 58,2% na década de 1980-90, para 43,1% em 2011-22.

Em nosso estudo, nota-se uma prevalência de 41,3%, valor que se afasta das maiores médias mundiais (80-90% na África) e fica mais próximo dos países norteamericanos (50%) (HOOL, LUI, TSOU, 2017). Considerando que o Brasil é um país com acentuadas desigualdades sociais, é difícil estabelecer um parâmetro de prevalência exata, porém há relatos de mais de 70% de prevalência em nossa população. Tivemos mais pacientes femininas com o diagnóstico, mas o percentual de teste positivo é maior nos homens, dado que também corrobora com outros estudos que demonstram prevalência maior de acordo com o sexo masculino (LIRA, WHALE, 2024).

Os testes de diagnóstico para *H. pylori* podem ser invasivos (endoscópicos) ou não invasivos (não endoscópicos). (WGO, 2021). Em nosso estudo, fizemos análise cruzada de dois testes de detecção da bactéria *Helicobacter pylori*: biópsia gástrica com análise histológica e sorologia (IGG e IGM), com o objetivo de comparação diagnóstica entre eles. Nossos dados demonstraram que 41% dos pacientes tiveram positividade para a pesquisa de *H. pylori* pela análise histopatológica de amostra gástrica, sendo assim considerado como portador ativo da bactéria.

Por outro lado, ao analisarmos o resultado do teste da sorologia, vemos que 63% dos pacientes tiveram positividade para IGG, enquanto que nenhum paciente teve

positividade de IGM. O teste de sorologia de IGM não parece ter utilidade clínica para diagnóstico ou para estimar prevalência de infecção pelo *H. pylori*, já que, na comparação tanto com a IGG, quanto com o teste padrão-ouro, não houve correlação, dado também corroborado por Crowe (2019).

Já com o teste sorológico de IGG, temos uma maior detecção do *H. pylori*, porém com uma taxa alta de falsos positivos. Esse dado é devido à persistência de positividade por maior tempo do IGG no soro após o contato com o *Helicobacter pylori* (MCCOLL, 2010). Em nosso estudo e, também, segundo Carvalhaes e Magalhaes (2023), a detecção de anticorpos anti-*H. pylori* no soro não significa infecção ativa por *H. pylori*, sugerindo que a sorologia não é um teste preciso para diagnóstico da infecção, bem como para orientar a decisão de início de tratamento da bactéria. Conforme a World Gastroenterology Organization – WGO (2021), embora úteis para inquéritos soroepidemiológicos, esses testes carecem muitas vezes de sensibilidade e especificidade necessárias para tomar uma decisão terapêutica com o paciente individualmente, além de precisarem ser validados para locais específicos.

Áreas onde a prevalência de *H. pylori* é inferior a 20%, por exemplo, um teste sorológico positivo tem maior probabilidade de ser um falso positivo. No entanto, um teste negativo em um paciente com baixa probabilidade pré-teste de infecção é útil para descartar infecção (LAMONT, 2024). Em nossa avaliação, corroboramos esse dado, demonstrado por um alto valor preditivo negativo da sorologia (94%). Então, a sorologia, seja por IGG, seja por IGM, não tem a capacidade adequada para um diagnóstico afirmativo da infecção por *Helicobacter pylori*, porém, a IGG é um teste útil para exclusão da infecção pela bactéria.

Os estudos mostraram a sensibilidade e especificidade dos métodos sorológicos para detecção da infecção por *H. pylori* variando entre 80% e 90% (PATEL, 2014) e outros com sensibilidade chegando a 100% e especificidade de 60-70% (LIAO et al, 2023). Nosso estudo demonstra concordar parcialmente com esse dado, já que a sorologia demonstrou ter uma alta sensibilidade (94,74%), porém uma especificidade baixa (59,26%), sendo esta uma porcentagem menor do que visualizado também em outros estudos, como Karvar et al (1997) e Yamamoto et al. (1995). Nesse contexto, no caso de uma sorologia positiva, dúvida diagnóstica ou diagnóstico assertivo, deve-se lançar mão de um teste com maior acurácia diagnóstica, que é quando e justifica o uso de testes invasivos.

Em contrapartida ao teste sorológico, um dos testes invasivos, como a biópsia com análise de histopatologia, permite a identificação da bactéria e, também, avaliar o tipo e a intensidade da inflamação da mucosa gástrica, a presença ou não de atrofia, metaplasia ou displasia (CARVALHAES, MAGALHAES, 2023). Curiosamente, foi visto que mesmo uma única biópsia retirada da pequena curvatura, próxima ao ângulo, pode detectar *H. pylori* em mais de 90% dos casos. Além disso, a precisão diagnóstica pode aumentar com múltiplas biópsias da grande curvatura e do corpo (PATEL, 2014).

A sensibilidade e especificidade da histologia para o diagnóstico da infecção por *H. pylori* são de 95% e 98%, respectivamente. A sensibilidade da histologia pode diminuir em pacientes com hemorragia digestiva aguda de úlcera péptica e em pacientes em terapia com inibidor de bomba de prótons (IBP), devido à migração proximal de *H. pylori* para o corpo a partir do antro. Mesmo na ausência de uso de IBP, a densidade de *H. pylori* pode variar a depender do local da obtenção da biópsia, bem como a variabilidade inter observador (LAMONT, 2024).

Portanto, a histopatologia é um teste confiável, com alta acurácia diagnóstica e considerado o padrão-ouro para a detecção do patógeno *Helicobacter pylori* e que, em contrapartida, a sorologia não deve ser utilizada como método diagnóstico de primeira linha, mas, sim, como uma ferramenta bastante útil para exclusão da infecção pelo *H. pylori*, e, em determinados contextos sociais como uma triagem da infecção.

REFERÊNCIAS

- ANSARI, Shamshul; YAMAOKA, Yoshio. *Helicobacter pylori* virulence factors exploiting gastric colonization and its pathogenicity. **Toxins**, [S.l.], v. 11, n. 11, p. 677, 19 nov. 2019.
- ATHERTON, John C.; BLASER, Martin J. Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. **Journal of Clinical Investigation**, [S.l.], v. 119, n. 9, p. 2475-2487, 2009.
- CARVALHAES, Aloisio; MAGALHÃES, Antonio F. Novaes de. *Helicobacter pylori* – Diagnóstico. In: ZATERKA, Schlioma et al. **Tratado de Gastroenterologia: da graduação à pós-graduação**. 3. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2023. Cap. 44, p. 593-598.

CENSINI, Stefano et al. *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, [S.l.], v. 93, n. 25, p. 14648-14653, 1996.

COELHO, Elisabete et al. Molecular mechanisms for adhesion and colonization of human gastric mucosa by *Helicobacter pylori* and its clinical implications. **Acta Médica Portuguesa**, [S.l.], v. 29, n. 7/8, p. 476-483, 2016.

COELHO, Luiz Gonzaga Vaz et al. IV Brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. **Arquivos de Gastroenterologia**, [S.l.], v. 55, n. 2, p. 97-121, 2018.

CROWE, Sheila E. *Helicobacter pylori* infection. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 380, n. 12, p. 1158-1165, 21 mar. 2019.

DANI, Renato; PASSOS, Maria do Carmo Friche. **Gastroenterologia Essencial**. [S.l.: s.n.], 2011. E-book.

DE MARTEL, Catherine et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. **The Lancet Global Health**, [S.l.], v. 8, n. 2, p. e180-e190, 2020.

DUNNE, Ciara; DOLAN, Brendan; CLYNE, Marguerite. Factors that mediate colonization of the human stomach by *Helicobacter pylori*. **World Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 20, n. 19, p. 5610-5624, 2014.

GU, Haiying. Role of flagella in the pathogenesis of *Helicobacter pylori*. **Current Microbiology**, [S.l.], v. 74, n. 7, p. 863-869, 2017.

HOOI, J. K. Y. et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, [S.l.], v. 153, n. 2, p. 420-429, 2017.

HUNT, R. H. *Helicobacter pylori* in developing countries. **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**, [S.l.], v. 20, n. 3, p. 299-304, 2011.

KARVAR, S.; KARCH, H.; FROSCH, M.; BURGHARDT, W.; GROSS, U. Use of serum-specific immunoglobulins A and G for detection of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic gastritis by immunoblot analysis. **Journal of Clinical Microbiology**, [S.l.], v. 35, n. 12, p. 3058-3061, dez. 1997.

LADEIRA, Marcelo Sady Plácido; SALVADORI, Daisy Maria Fávero; RODRIGUES, Maria Aparecida Marchesan. Biopatologia do *Helicobacter pylori*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Rio de Janeiro, v. 39, n. 4, p. 335-342, nov. 2003.

LAMONT, J. Thomas. Indications and diagnostic tests for *Helicobacter pylori* infection in adults. 2024.

LI, Yunhao et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection between 1980 and 2022: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Gastroenterology & Hepatology**, [S.l.], v. 8, n. 6, p. 553-564, jun. 2023.

LIAO, E.-C.; YU, C.-H.; LAI, J.-H.; LIN, C.-C.; CHEN, C.-J.; CHANG, W.-H.; CHIEN, D.-K.; **et al.** A pilot study of non-invasive diagnostic tools to detect *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer disease. *Scientific Reports*, v. 13, p. 22800, 20 dez. 2023. DOI: 10.1038/s41598-023-50266-2.

LIRA, Ingrid Santana Mendes; WHALE, Raul Carlos. Perfil clínico-epidemiológico de pacientes diagnosticados com infecção por *Helicobacter pylori*. **Revista Científica IAMSPE**, São Paulo, v. 13, n. 3, p. 21-34, 2024.

MCCONAGHY, J. R.; DECKER, A.; NAIR, S. Peptic ulcer disease and *H. pylori* infection: common questions and answers. **American Family Physician**, [S.l.], v. 107, n. 2, p. 165-172, fev. 2023.

McCOLL, K. E. L. Clinical practice: *Helicobacter pylori* infection. **The New England Journal of Medicine**, [S.l.], v. 362, n. 17, p. 1597-1604, 29 abr. 2010. DOI: 10.1056/NEJMcp1001110.

PATEL, Saurabh Kumar. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? **World Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 20, n. 36, p. 12847, 2014.

POHL, Daniel et al. Review of current diagnostic methods and advances in *Helicobacter pylori* diagnostics in the era of next generation sequencing. **World Journal of Gastroenterology**, [S.l.], v. 25, n. 32, p. 4629-4660, 28 ago. 2019.

PORRAS, Carolina et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection in six Latin American countries (SWOG Trial S0701). **Cancer Causes & Control**, [S.l.], v. 24, n. 2, p. 209-215, 2013.

PUTSEP, K. et al. Antibacterial peptide from *H. pylori*. **Nature**, [S.l.], v. 398, n. 6729, p. 671-672, 1999.

TEIXEIRA, Thamirys Freitas; SOUZA, Iure Kalinine Ferraz de; ROCHA, Roberta Dias Rodrigues. *Helicobacter pylori*: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento. **Percorso Acadêmico**, [S.l.], v. 6, n. 12, p. 481-495, 2016.

WORLD GASTROENTEROLOGY ORGANIZATION – WGO. **Helicobacter pylori**. Diretrizes mundiais. Milwaukee: WGO, 2021.

YAMAMOTO, I. et al. Serum anti-*Helicobacter pylori* antibodies and gastritis. **Journal of Clinical Gastroenterology**, [S.l.], v. 21, supl. 1, p. S164-S168, 1995.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) participante,

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa: **“HISTOLOGIA GÁSTRICA x SOROLOGIA: UMA ANÁLISE COMPARATIVA PARA DETECÇÃO DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*”**

Desenvolvida por: Dr. Eduardo Ferri Zottis (médico residente em Gastroenterologia do Hospital São Vicente de Paulo), Dra. Lisia Hoppe (chefe do serviço de residência em Gastroenterologia do HSVP) e Dra Daniela Augustin Silveira (patologista do HSVP e docente da UFFS).

- 1- O objetivo do estudo é analisar o comportamento da bactéria *Helicobacter pylori* em diferentes partes do corpo de uma pessoa com gastrite ou úlcera gástrica.
- 2- Os achados podem auxiliar no entendimento dos danos causados pela bactéria, bem como interferir no tratamento ou até mesmo justificar a resistência ao tratamento em alguns indivíduos.
- 3- O estudo vai analisar a presença do *Helicobacter pylori* na cavidade gástrica dos pacientes que irão realizar endoscopia digestiva alta, por meio de biópsia com análise histopatológica e analisar a presença de anticorpos no sangue desses indivíduos.
- 4- Faremos o estudo da bactéria no seu material de biópsia endoscópica. Como você realizará uma endoscopia, para este procedimento você será anestesiado através de um medicamento introduzido em um acesso venoso, quando este equipamento for retirado da sua veia, coletaremos uma gota de sangue do equipamento para analisarmos se você produziu anticorpos contra a bactéria.
- 5- Em nenhuma de nossas coletas de material você sentirá dor ou desconforto, e todas serão feitas pelos integrantes da equipe de pesquisa, que são treinados para evitar qualquer risco. Toda técnica será feita com luvas de procedimento e material descartável. Caso sinta dor ou tenha sangramento (algo raro de acontecer), a coleta será imediatamente interrompida e você será encaminhado para atendimento com a enfermagem.
- 6- Caso o senhor/senhora esteja de acordo em participar, além dessas coletas de amostras faremos uma breve entrevista, cerca de 20 minutos antes de você passar para o procedimento anestésico e a endoscopia, com perguntas sobre idade, escolaridade, hábitos de vida, características dos seus sintomas gástricos e uso de medicamentos.

- 7- Para evitar constrangimentos, eu como membro da equipe de pesquisa sou treinado (a) para aplicação do questionário, e vamos fazer em espaço reservado, se possível. Caso você fique desconfortável com alguma pergunta, você pode não a responder.
- 8- O seu nome será substituído por um número, de forma a não divulgar qualquer informação que possa te identificar. Caso ocorra acidentalmente a divulgação da sua identificação, o projeto será interrompido, você será imediatamente excluído(a) do estudo e o hospital informado a respeito da situação.
- 9- Caso necessário, serão coletadas informações clínicas e de saúde do seu prontuário, garantindo que só os pesquisadores tenham acesso a esses dados.

Você autoriza a coleta de informações clínicas e de saúde do seu prontuário? ()

Autorizo () Não autorizo

- 10- Sua participação não é obrigatória e você pode decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo quando desejar, sem necessidade de qualquer explicação, sendo que o seu atendimento no hospital não será prejudicado. Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária. Mas a sua participação é muito importante para a execução da pesquisa.
- 11- Somente os pesquisadores terão acesso aos dados que você fornecer, e seu nome ou outro dado que te identifique não será incluído na divulgação dos resultados da pesquisa e o material será armazenado em local seguro. Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo dos dados pessoais, e poderá ser enviado ao senhor (a), caso deseje, via e-mail informado abaixo.
- 12- Caso o senhor (a) concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador. Não receberá cópia deste termo, mas apenas uma via. A qualquer momento, durante ou depois da pesquisa, você poderá pedir ao pesquisador informações sobre sua participação ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato descritos abaixo.

Agradecemos sua participação!

CAAE:

Número do Parecer de aprovação no CEP/UFS:

Data de Aprovação:

Assinatura do Pesquisador Responsável

Pesquisadores Responsáveis: Dra. Eduardo Ferri Zottis e Dra. Lisia Hoppe E-mail: efzottis14@gmail.com

Endereço para correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS, Rua: Capitão Araújo, 20. Centro – Passo Fundo – CEP 99010-121, Rio Grande do Sul – Brasil.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS: Tel. e Fax - (0XX) 49- 2049-3745

E-Mail: cep.uffs@uffs.edu.br
http://www.uffs.edu.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2710&Itemid=1101&site=proppg

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome completo do(a) participante:

Assinatura:

Contato: número de celular ou E-mail (caso deseje receber os resultados do estudo futuramente):

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

Número do questionário	nques ____
Nome do entrevistador	entre ____
Data coleta	data ____/____/____
Onde você reside? (1) zona urbana (2) zona rural	resi ____
Qual a sua escolaridade: (1) Analfabeto (2) Fundamental incompleto (3) Fundamental comp. (4) Superior incomp. (5) Superior comp.	esc ____
Qual a sua idade?	id ____
Qual o seu sexo? (1) Masculino (2) Feminino	sexo ____
Você tem acesso à água encanada? (1) Sim (2) Não	agua ____
Qual o número de pessoas que residem no seu domicílio? (1) 1 (2) 2 (3) 3 (4) 4 (5) 5 (6) 6 ou mais	pess ____
Você fuma ou já fumou? (1) Sim (2) Nunca fumou (3) Parou de fumar	tabag ____
Você bebe ou já bebeu? (1) Sim (2) Nunca bebeu (3) Parou de beber	etil ____
Você já fez endoscopia prévia? (1) Sim (2) Não	endo ____
Você tem dificuldade de digestão (dispepsia)? (1) Sim (2) Não	disp ____
Você tem pirose? (1) Sim (2) Não	pirose ____
Você tem náusea? (1) Sim (2) Não	Nau ____
Você tem vômitos frequentes? (1) Sim (2) Não	Vom ____
Você tem intolerância a café? (1) Sim (2) Não	café ____
Você tem intolerância a refrigerante? (1) Sim (2) Não	refri ____
Você tem intolerância à pimenta? (1) Sim (2) Não	pime ____
Você fez uso recente de IBP (omeprazol, pantoprazol, etc)? (1) Sim (2) Não	ibp ____
Você fez uso recente de AINE (nimesulida, ibuprefeno, etc)? (1) Sim (2) Não	aine ____

ANEXOS

ANEXO A – LICENÇA ROME FOUNDATION PARA USO DE QUESTIONÁRIO SINTOMATOLÓGICO

CONTENT LICENSE AGREEMENT

This **LICENSE AGREEMENT** ("Agreement"), effective as of the date of the last signature ("Effective Date"), by and between the Rome Foundation, Inc. ("ROME" or "Licensor"), an organization with offices at 14460 Falls of Neuse Rd. Ste. 149-116 Raleigh, NC 27614, USA and Daniela Augustin Silveira ("Licensee"):

RECITALS

WHEREAS, ROME owns or has the right to license certain images, tables, and related ancillary materials ("Content");

WHEREAS, Licensee uses the Rome IV content in *Exhibit A*.

WHEREAS, Licensee desires to license Content from ROME;

WHEREAS, ROME is willing to provide Licensee with a license, pursuant to the terms and conditions of this Agreement; and

NOW THEREFORE, the parties agree as follows:

AGREEMENT

1. Grant of License.

1.1. Grant. Subject to the terms and conditions of this Agreement, and during the Term of this Agreement, ROME grants to Licensee a nonexclusive, non-transferable, non-assignable (except for as provided herein) license ("License") to the Content described in **Exhibit A**.

ROME acknowledges that the Study may be conducted by Licensee, its affiliates and/or their contractors and agrees that the rights granted to Licensee under this Agreement will also benefit to such affiliates and contractors only to the extent necessary for the conduct of the study.

ROME acknowledges that Licensee may have to communicate the instrument(s) to ethics committees, Institution Review Boards or any regulatory authorities to conduct the Study and ROME hereby authorizes such communication.

Usage. The License shall be limited to the purpose of using the instrument for a study titled

"Detection of colonization by helicobacter pylori in the oral cavity by the polymerase chain reaction in individuals with or without chronic gastritis" .

"Licensee Course").

Usage by Licensee shall further be limited by Licensor's Right of Editorial Control. No deletions, alterations, or changes may be made to the Content without the written consent of ROME.

- 1.2 . **Right of Editorial Control.** In the event ROME believes in its sole discretion that a particular use of, access by, or display by or of Content by Licensee will have an adverse effect on the image or reputation of ROME, Licensee shall modify such use, access, or display of the Content to address ROME's concerns.
- 1.3 . **Reservation of Rights.** All other rights with respect to the Content (including any reproductions or derivative works thereof), whether now existing or which may hereafter come into existence, which are not expressly granted to Licensee herein, are reserved in ROME.

2. Term and Termination.

Term. The initial term ("Term") of this Agreement shall cover the duration of use specified in Section 1.1 from the Effective Date and according to the terms specified (if any) in Exhibit A.

Renewal. This contract covers the duration of this particular use specified in Section 1.1 and ends when this intended use is completed.

2.1. Termination. Any party may terminate this Agreement:

2.1.1. if there is a material breach, and such breach is not cured within ten (10) days of receipt of notice concerning such breach; or

2.1.2. if a party enters bankruptcy proceedings; or if a party ceases to operate or becomes insolvent.

2.2. Obligations Upon Termination or Expiration. Upon expiration or termination of this Agreement, Licensee shall (i) immediately cease using, accessing, displaying or otherwise making available all Content; (ii) within ten (10) days after expiration or termination, destroy or render inaccessible Content provided by ROME, in any and all forms, along with a written certification that all such materials have been destroyed or rendered inaccessible; and (iii) within ten (10) days after termination or expiration, pay to ROME all sums then owed and outstanding. Upon termination or expiration of this

Agreement, all rights granted herein shall automatically revert to ROME without further notice.

2.3. Refunds. This copyright license is based on the requested anticipated number of instruments and translations and based on this, the license fee is nonrefundable upon a fully executed agreement.

3. Fees/Royalties.

3.1. Flat Fee. In consideration of the License granted in this Agreement, Licensee shall pay to ROME a fee of **\$0 USD** following full execution of this agreement and within (30) days of receipt of invoice.

3.2. Billing and Payment. For faster processing time, a wire is preferred over mailing a check. Wire instructions can be found below. If additional invoice needs to be created for the Licensee, the Rome Foundation will provide this within 10 (ten) days of this agreement being executed and upon validation of the License. Licensee agrees to pay the invoice within 30 days of receipt. The payment shall be sent to the Rome Foundation at the wire instructions below, or by mail to 14460 Falls of Neuse Rd. Ste. 149-116 Raleigh, NC 27614. The Fees shall be exclusive of any sales, use, value added, withholding or similar tax and the Licensee shall be liable for any such taxes.

ROME FOUNDATION WIRE TRANSFER INSTRUCTIONS

Bank Name: **Pinnacle Bank**

International Wires: 150 3rd Avenue South Nashville, TN 37201

Bank Phone: 866-755-5428

Incoming Wire Routing/ABA: 064008637

Beneficiary Account Number: 800108337197

SWIFT Code: **PNFPUS44**

ACH PAYMENTS DOMESTIC ONLY

Rome Foundation

Routing number: 064008637

Account number: 800108337197

4. Proprietary Rights.

- 4.1. **Ownership.** Licensee acknowledges and agrees that the Content is and shall remain the exclusive property of ROME. Licensee shall not reproduce, copy, sell, sublicense, lease, display, perform, modify, transfer or distribute the ROME Content and any derivative works thereof, other than as expressly permitted by this Agreement.
- 4.2. **Copyright Notice.** All Content (including any promotional materials in which the Content or ROME Marks appear) shall bear the following copyright notice (or other reasonable notices requested by ROME):
 - 4.2.1. Images: *"Copyright (or ©) 2016 Rome Foundation, Inc. All Rights Reserved."*
 - 4.2.2. Reprints: *"Reprinted with permission from the Rome Foundation; all rights reserved."*
- 4.3. **Trademark Usage.** Neither party shall use any of the other's marks, logos or other identifiers ("Marks") in any manner, without the trademark owner's prior written approval. The parties reserve the right to review any proposed use of their respective Marks and to require changes in such further use, and the other agrees to comply with any such requirements. Each party acknowledges and agrees that: (i) it shall not use the other's Marks in a manner likely to diminish the Marks' commercial value; (ii) it shall not knowingly permit any third party to use the other's Marks unless authorized to do so in writing; (iii) it shall not knowingly use or permit the use of any mark, name, or image likely to cause confusion with the other's Marks; (iv) all goodwill associated with use of the Marks shall inure to the party owning the Marks; (v) the Marks are and shall remain the sole property of their owner; (vi) nothing in this Agreement shall confer in either party any license rights or right of ownership in the other's Marks (and Licensee shall not make any representation to that effect), or use the other's Marks in a manner that suggests that such rights are conferred.
- 4.4. **Breach or Threatened Breach.** In the event of a breach or a threatened breach of any of the provisions of this Section, Licensee acknowledges that a breach or threatened breach shall result in irreparable harm to ROME, and ROME shall be entitled to seek a preliminary injunction restraining any such person or entity from such breach. Nothing contained herein shall be construed as prohibiting ROME from pursuing such other remedies as may be available to ROME for any such breach.

5. Confidential Information.

- 5.1. **Definition.** Each party acknowledges that it may be exposed to certain information that is not generally known to the public and that would be considered confidential and proprietary by the other party ("**Confidential Information**"). Confidential

Information includes, without limitation, all competitively sensitive or secret business, marketing and technical information disclosed by one party to another, such as proposed products and services, affiliate and customer lists, strategic and tactical business planning materials, sales and technical training materials, information disclosed in customer conferences, meetings and seminars, materials obtained from the password protected portion of any party's web sites or other web sites utilized in connection with this Agreement, source code, development-level documentation and similar technical information and the contents of this Agreement. **In addition, the financial terms of this Agreement shall be considered Confidential Information.** Confidential Information does not include such portions of any disclosed information which: (i) are or become generally available to the public other than as a result of a disclosure by a party or any of its agents, representatives, affiliates, employees or consultants in violation of its or their obligations of confidentiality hereunder; or (ii) become available to a party on a non-confidential basis from a source which is not prohibited from disclosing such information to that party by a legal, contractual or fiduciary obligation to the other party.

- 5.2. **Confidentiality Obligation.** Each party agrees that, with respect to received Confidential Information, it (i) shall protect such Confidential Information from unauthorized disclosure using the highest commercially reasonable standard of care, (ii) shall not disclose such Confidential Information to any third party except the party's lawyers, accountants, underwriters and other professionals, and (iii) shall not use such Confidential Information (other than as specifically authorized by this Agreement) without the prior written consent of the other party. These mutual obligations with respect to Confidential Information shall continue for the shorter of five (5) years following the date of termination of this Agreement, or until such information becomes publicly known other than by breach of this Agreement by any party. Within five (5) calendar days after a party's request, or upon termination of this Agreement, all materials or media containing any Confidential Information shall either be returned to the originating party or destroyed by the other party, at the originating party's sole discretion, and each party agrees to certify its compliance with such obligation upon the request of the other party.
- 5.3. **Compelled Disclosure.** In the event that a party or anyone to whom that party transmits Confidential Information pursuant to this Agreement becomes legally compelled to disclose any of the Confidential Information ("**Compelled Party**"), the Compelled Party will provide the other party ("**Furnishing Party**") with prompt notice thereof so that the Furnishing Party may seek a protective order or other appropriate remedy or waive compliance with the provisions of this Agreement. In the event that such protective order or other remedy is not obtained by the Furnishing Party or the Furnishing Party waives compliance with the provisions of this Agreement, the Compelled Party will furnish or cause to be furnished only that minimum portion of the Confidential Information which the Compelled Party is legally required to furnish and will exercise commercially

reasonable efforts to obtain reliable assurances that confidential treatment is accorded the Confidential Information so furnished.

6. Representations and Warranties.

- 6.1.** ROME warrants and represents that it has the right and authority to enter into this Agreement and to grant the rights in the Content set forth herein, subject to the limitations and exclusions set forth herein; and that the Content does not and shall not infringe upon the rights or interests of any third party.
- 6.2.** Licensee represents and warrants that it has the power and authority to enter into this Agreement and to perform its obligations and, upon execution and delivery hereof, this Agreement shall constitute the valid and binding obligations of Licensee enforceable in accordance with its terms.
- 6.3.** CONTENT IS PROVIDED "AS IS" WITHOUT WARRANTY OF ANY KIND. LICENSEE EXPRESSLY AGREES THAT ITS RECEIPT AND USE OF THE CONTENT IS AT LICENSEE'S SOLE RISK, AND THAT THE ENTIRE RISK AS TO SATISFACTORY QUALITY, PERFORMANCE, ACCURACY AND EFFORT IS WITH LICENSEE. LICENSOR HEREBY DISCLAIMS ALL WARRANTIES, WHETHER EXPRESS, IMPLIED OR STATUTORY, WITH RESPECT TO THE CONTENT. LICENSOR SPECIFICALLY DISCLAIMS THE IMPLIED WARRANTIES OF MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, ACCURACY, AND THOSE ARISING FROM A COURSE OF DEALING OR USAGE OF TRADE.

7. Indemnification.

- 7.1. By ROME.** ROME shall defend, indemnify and hold harmless Licensee from and against any claims, actions or demands, alleging or resulting from the breach of any of ROME's obligations, covenants, representations or warranties under this Agreement.
- 7.2. By Licensee.** Licensee shall defend, indemnify and hold harmless ROME, its officers, employees, shareholders, directors, managers, members and suppliers, and those of its affiliates including parent companies and subsidiaries, from and against (i) any damages or liability of any kind arising from any use of Content other than the uses expressly permitted by this Agreement, and (ii) any claims, actions or demands, alleging or resulting from the breach of any of Licensee's obligations, covenants, representations, or warranties under this Agreement.

8. Limitation of Liability.

- 8.1. Limitation of Liability.** Other than the indemnification obligation set forth herein, ROME shall have no liability or responsibility for claims or actions caused by or arising from use, access, or display of the Content not in accordance with this

Agreement, that arise out of Licensee equipment malfunction or negligence, or that arise from the use, access or display of the Content in conjunction with products, platforms, or materials not provided by Licensee in accordance with this Agreement. NOTWITHSTANDING THE FAILURE OF THE ESSENTIAL PURPOSE OF ANY REMEDY, IN NO EVENT WILL EITHER PARTY BE LIABLE FOR ANY INDIRECT, INCIDENTAL, OR CONSEQUENTIAL DAMAGES (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, DAMAGES ASSOCIATED WITH LOSS OF PROFITS, LOSS OF BUSINESS OPPORTUNITIES OR LOSS OF GOODWILL) EVEN IF ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH DAMAGES, OR FOR ANY MATTER BEYOND ITS REASONABLE CONTROL, IN EACH CASE REGARDLESS OF THE FORM OF THE CLAIM OR THE THEORY OF RECOVERY. TOTAL CUMULATIVE LIABILITY FOR ALL CLAIMS ARISING OUT OF OR RELATED TO ANY SUBJECT MATTER OF THIS AGREEMENT, REGARDLESS OF THE FORM OF THE CLAIM OR THE THEORY OF RECOVERY, **WILL IN NO EVENT EXCEED US\$10,000.**

9. PROVISIONS RELATING TO THE FDA REGULATION

Pursuant to the U.S. regulation called the federal food drug and cosmetics act as amended by the generic drug enforcement act of 1992 (GDEA), ROME represents, warrants and covenants to Licensee as follows:

- (i) to the best of its knowledge at the time of signing the Agreement neither it nor any individual employed or engaged by ROME have ever been and are not currently
 - (a) under investigation for debarment or debarred by any relevant health authority for debarment action (as detailed in the section 306 of the GDEA of 1992),
 - (b) excluded by any relevant agency for debarment action (as detailed in the section 306 of the GDEA of 1992),
 - (c) otherwise disqualified or restricted by the FDA or any other regulatory authority, nor will ROME knowingly utilize any debarred, excluded or disqualified personnel to perform services hereunder;
- (ii) it will notify Licensee immediately in writing in the event any investigation or proceeding for debarment, exclusion or disqualification is initiated against ROME or any employee or personnel during the term of the Agreement or within one (1) year following its expiration or termination;
- (iii) its employees or contractors are, and will continue to be, qualified and have, and will continue to have, sufficient technical expertise to perform ROME's obligations under this Agreement and will require such for other personnel; if ROME, or any of its employees or contractors involved in the services, or any other person or organization used by ROME in connection with the services should become

debarred, disqualified or excluded during the term of this Agreement or within one (1) year following its expiration or termination, provider agrees to notify Licensee promptly in writing.

10. MISCELLANEOUS

- 10.1 Survival.** Sections of this Agreement relating to Confidential Information, Indemnification, Limitation of Liability, and Representations and Warranties shall survive the expiration or termination of this Agreement.
- 10.2 Waiver.** Any waiver by either party of its rights under this Agreement shall not constitute a waiver of any other rights hereunder.
- 10.3 Assignment.** Licensee shall not assign this Agreement or any of its rights hereunder or delegate any of its obligations hereunder except with the prior written consent of ROME, except if such assignment is made to the benefit of one of its affiliates, or to an acquirer or successor in interest in connection with a Change of Control of the Licensee.
- 10.4 Excusable Delay.** If, for any reason beyond its control, either party is unable to comply with its responsibilities under this Agreement, then performance by that party shall be excused until the reason for such inability ceases to exist. In such circumstances, each party shall use its best efforts to comply with the essential portions of this Agreement. In the event that such inability shall exist for a period of at least thirty (30) days, the parties shall meet to negotiate a resolution of any such existing performance problems. If the parties fail to negotiate a resolution within thirty (30) days, the Agreement may be terminated at the option of either party.
- 10.5 Jurisdiction.** Any legal action or proceeding concerning the validity, interpretation and enforcement of this Agreement, matters arising out of or related to this Agreement or its making, performance or breach, or related matters shall be brought exclusively in the federal or state courts of the State of North Carolina having jurisdiction, and all parties consent to the exclusive jurisdiction of those courts, waiving any objection to the propriety or convenience of such venues. The United Nations Convention on Contracts for the International Sale of Goods does not apply to or otherwise affect this agreement. The validity, interpretation and enforcement of this Agreement, matters arising out of or related to its making, performance or breach, and related matters shall be governed by the internal laws of the State of North Carolina (without reference to choice of law doctrine). Licensee agrees that service of process in any actions, controversies, and disputes arising from or relating to this Agreement may be effected by mailing a copy thereof by registered or certified mail (or any substantially similar form of mail), postage prepaid, to the other party however, nothing herein shall affect the right to effect service of process in any other manner permitted by law. The invalidity or unenforceability of any

part of this Agreement shall not affect the validity or enforceability of the balance hereof.

- 10.6 Illegal Provision.** If any covenant or other provision of this Agreement is invalid, illegal, or incapable of being enforced by reason of any rule of law, administrative order, judicial decision or public policy, all other conditions and provisions of this Agreement shall, nevertheless, remain in full force and effect. The parties shall make changes to this Agreement as are necessary to cure the invalidity, consistent with the original objectives of the parties.
- 10.7 No Partnership or Joint Venture.** Nothing in this Agreement or the relations between the parties to this Agreement shall be construed to constitute a partnership or joint venture between or among the parties to this Agreement. Licensee shall have no right or authority to bind or obligate ROME in any manner whatsoever and shall not expressly or impliedly incur any liability or obligation on behalf of ROME.
- 10.8. Notices.** Any notice or demand required or permitted by this Agreement shall be in writing and shall be deemed given when received by the parties at the address set forth above.
- 10.9. Counterpart Execution.** This Agreement may be executed by the parties on any number of separate counterparts, and all such counterparts so executed constitute one agreement binding on all the parties notwithstanding that all the parties are not signatories to the same counterpart.
- 10.10. Entire Agreement.** This Agreement contains the entire agreement and understanding between the parties and may not be modified or amended except by written agreement executed by both of the parties.

IN WITNESS WHEREOF, each of the parties has caused a duly authorized officer or agent to execute this Agreement as of the dates set forth below.

ROME FOUNDATION, INC.

Daniela Augustin Silveira

By(Signature):: 

By (Signature): 

Print Name: Mark Schmitter

Print Name: Daniela Augustin Silveira

Title: Copyright & Licensing Director

Title: MD, MS, Professor of Pathology

Date: April 24, 2024

Date: 04/24/2024

EXHIBIT A
[LIST/DESCRIBE LICENSED CONTENT]

This contract covers the licensing of the Rome Foundation's Rome IV instruments:

- **Gastroduodenal Module (Functional dyspepsia, Belching disorders, Nausea and vomiting disorders, Rumination syndrome)**
- **Esophageal Disorders Module (Functional chest pain, Functional heartburn, Reflux hypersensitivity, Globus, Functional dysphagia)**

In Português para o Brasil language

ANEXO B - QUESTIONÁRIOS SINTOMATOLÓGICOS: DISPEPSIA E REFLUXO GASTRO ESOFÁGICO- ROMA IV

ROME IV DIAGNOSTIC QUESTIONNAIRE FOR ADULTS

(Portuguese for Brazil)

GASTROGASTROINTESTINAL DISORDERS MODULE

Question	Answer
14. Nos últimos 3 meses, com que frequência você sentiu que seu estômago estava cheio demais depois de uma refeição de tamanho habitual (a quantidade que você come geralmente) que chegou a afetar suas atividades habituais?	☐ Nunca -> Passar para a questão 16 ☐ Menos de um dia por mês ☐ Um dia por mês ☐ Dois a três dias por mês ☐ Uma vez por semana ☐ Dois a três dias por semana ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana) ☐ Todos os dias ☐ Várias vezes por dia ou constantemente
15. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a apresentar esses episódios em que você sentiu seu estômago cheio demais após as refeições, de forma grave ao ponto de afetar suas atividades habituais?	☐ Não ☐ Sim
16. Nos últimos 3 meses, com que frequência você não conseguiu terminar uma refeição de tamanho habitual (porque estava sentindo que seu estômago estava cheio demais)?	☐ Nunca -> Passar para a questão 18 ☐ Menos de um dia por mês ☐ Um dia por mês ☐ Dois a três dias por mês ☐ Uma vez por semana ☐ Dois a três dias por semana ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana) ☐ Todos os dias ☐ Várias vezes por dia ou constantemente
17. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a apresentar esses episódios de sentir que seu estômago foi cheio demais para terminar refeições de tamanho habitual?	☐ Não ☐ Sim
18. Nos últimos 3 meses, com que frequência você sentiu dor ou queimação na região central da parte superior do abdome (entre o umbigo e o peito) que era grave ao ponto de afetar suas atividades habituais?	☐ Nunca -> Passar para a questão 21 ☐ Menos de um dia por mês ☐ Um dia por mês ☐ Dois a três dias por mês ☐ Uma vez por semana ☐ Dois a três dias por semana ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana) ☐ Todos os dias ☐ Várias vezes por dia ou constantemente

19. Quando você sentiu essa dor ou queimação na região central da parte superior do abdome, com que frequência ela cessou ou você melhorou depois de evacuar ou eliminar gases? (Porcentagem de vezes que você teve a dor ou queimação)
- ☐ 0% **Nunca**
 - ☐ 10%
 - ☐ 20%
 - ☐ 30%
 - ☐ 40%
 - ☐ 50%
 - ☐ 60%
 - ☐ 70%
 - ☐ 80%
 - ☐ 90%
 - ☐ 100% **Sempre**

19

20. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a ter essa dor ou queimação na região central da parte superior do abdome?
- ☐ **Não**
 - ☐ Sim

21. Nos últimos 3 meses, com que frequência você teve náusea grave ao ponto de afetar suas atividades habituais?
- ☐ **Nunca -> Passar para a questão 22**
 - ☐ Menos de um dia por mês
 - ☐ Um dia por mês
 - ☐ Dois a três dias por mês
 - ☐ Uma vez por semana
 - ☐ Dois a três dias por semana
 - ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana)
 - ☐ Todos os dias
 - ☐ Várias vezes por dia ou constantemente

22. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a ter náuseas?
- ☐ **Não**
 - ☐ Sim

23. Nos últimos 3 meses, com que frequência você vomitou?
- ☐ **Nunca -> Passar para a questão 22**
 - ☐ Menos de um dia por mês
 - ☐ Um dia por mês
 - ☐ Dois a três dias por mês
 - ☐ Uma vez por semana
 - ☐ Dois a três dias por semana
 - ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana)
 - ☐ Todos os dias
 - ☐ Várias vezes por dia ou constantemente

24. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a apresentar vômito?
- ☐ **Não**
 - ☐ Sim

34. Com que frequência você teve ânsia de vômito (arredas de vômito) antes do refluxo de alimentos de volta para sua boca? (Porcentagem de vezes em que houve refluxo de alimentos de volta para sua boca)	☐ 0% <u>Nunca</u> ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐ 60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% <u>Sempre</u>
35. Quando houve refluxo de alimentos de volta para sua boca, com que frequência você vomitou ou sentiu desconforto no estômago? (Porcentagem de vezes em que houve refluxo de alimentos de volta para sua boca)	☐ 0% <u>Nunca</u> ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐ 60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% <u>Sempre</u>
36. Os alimentos pararam de voltar para a boca quando se tornaram azedos?	☐ <u>Não</u> ☐ <u>Sim</u>
37. Com que frequência os alimentos que voltaram para sua boca eram alimentos reconhecíveis com um sabor agradável? (Porcentagem de vezes em que houve refluxo de alimentos de volta para sua boca)	☐ 0% <u>Nunca</u> ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐ 60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% <u>Sempre</u>

38. Nos últimos 3 meses, com que frequência você apresentou sintoma grave ao ponto de afetar suas atividades habituais?	☐ <u>Nunca</u> → <u>Passar para a questão 40</u> ☐ Menos de um dia por mês ☐ Um dia por mês ☐ Dois a três dias por mês ☐ Uma vez por semana ☐ Dois a três dias por semana ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana) ☐ Todos os dias ☐ Várias vezes por dia ou constantemente
39. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a apresentar sintoma grave ao ponto de afetar suas atividades habituais?	☐ <u>Não</u> ☐ <u>Sim</u>

Question	Answer
14. In the last 3 months, how often did you feel so full after a regular-sized meal (the amount you normally eat) that it interfered with your usual activities?	☐ <u>Never</u> → <u>Skip to question 16</u> ☐ Less than one day a month ☐ One day a month ☐ Two to three days a month ☐ Once a week ☐ Two to three days a week ☐ Most days ☐ Every day ☐ Multiple times per day or all the time
15. Has it been 6 months or longer since you started having these episodes of fullness after meals that was severe enough to interfere with your usual activities?	☐ <u>No</u> ☐ <u>Yes</u>
16. In the last 3 months, how often were you unable to finish a regular-sized meal because you felt too full?	☐ <u>Never</u> → <u>Skip to question 18</u> ☐ Less than one day a month ☐ One day a month ☐ Two to three days a month ☐ Once a week ☐ Two to three days a week ☐ Most days ☐ Every day ☐ Multiple times per day or all the time

25. Você provocou o vômito? (Porcentagem de vezes que você vomitou)	☐ 0% <u>Nunca</u> ☐ 10% ☐ 20% ☐ 30% ☐ 40% ☐ 50% ☐ 60% ☐ 70% ☐ 80% ☐ 90% ☐ 100% <u>Sempre</u>
26. No último ano, você teve episódios de vômitos frequentes que começaram de repente, duraram até uma semana e depois pararam?	☐ <u>Não</u> ☐ Sim
27. Você teve pelo menos três desses episódios de vômito frequente no último ano?	☐ <u>Não</u> ☐ Sim
28. Entre os episódios de vômitos frequentes, teve uma ou mais semanas em que você não vomitou nenhuma vez?	☐ <u>Não</u> ☐ Sim
29. Você tomou banhos quentes na banheira ou no chuveiro para melhorar o vômito?	☐ <u>Não</u> ☐ Sim
30. <u>Você usa cannabis (maconha)?</u>	☐ Nunca → <i>Passar para a questão 32</i> ☐ <u>Às vezes</u> ☐ <u>Regularmente</u>
31. Quando você ficou sem usar cannabis durante algumas semanas, o vômito desapareceu?	☐ Não ☐ Sim ☐ Eu não sei, porque eu não fiquei sem usar cannabis por tanto tempo

32. Nos últimos 3 meses, com que frequência você percebeu refluxo de alimentos de volta para sua boca depois de engolidos?	☐ Nunca → <i>Passar para a questão 38</i> ☐ Menos de um dia por mês ☐ Um dia por mês ☐ Dois a três dias por mês ☐ Uma vez por semana ☐ Dois a três dias por semana ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana) ☐ Todos os dias ☐ Várias vezes por dia ou constantemente
33. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a ter esse problema (refluxo de alimentos de volta para sua boca)?	☐ <u>Não</u> ☐ Sim

ROME IV DIAGNOSTIC QUESTIONNAIRE FOR ADULTS

(Portuguese for Brazil)

ESOPHAGEAL DISORDERS MODULE

1

Question	Answer
1. Nos últimos 3 meses, com que frequência você teve a sensação de que tinha uma bola ou algo preso na garganta?	☐ Nunca- Passar para a questão 2 ☐ Menos de um dia por mês ☐ Um dia por mês ☐ Dois a três dias por mês ☐ Uma vez por semana ☐ Dois a três dias por semana ☐ A maioria dos dias (quatro a seis dias por semana) ☐ Todos os dias ☐ Várias vezes por dia ou constantemente
2. Faz pelo menos 6 meses desde que você começou a ter essa sensação de que tem uma bola ou algo preso na garganta?	☐ Não ☐ Sim

ANEXO C - TERMO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA/CARTA DE ACEITE DA INSTITUIÇÃO HSVP



Passo Fundo, 11 de setembro de 2024.

Declaração de Autorização de Pesquisa

O Hospital São Vicente de Paulo manifesta sua concordância quanto a execução do projeto de pesquisa intitulado **"Histologia gástrica x Sorologia: uma análise comparativa para detecção da infecção por *Helicobacter pylori*"**, cuja pesquisadora responsável é a Dra Lísia Hoppe, condicionada a parecer positivo emitido por Comitê de Ética em Pesquisa do sistema CEP/CONEP.

Antes de iniciar a execução do projeto, o pesquisador responsável deverá disponibilizar cópia do parecer positivo do Comitê de Ética em Pesquisa à Gerência de Ensino e Pesquisa do Hospital São Vicente de Paulo. Da mesma forma, qualquer alteração no projeto deverá ser encaminhada para Gerência de Ensino e Pesquisa para avaliação por esta Comissão. O pesquisador responsável deverá ainda comunicar a Gerência de Ensino e Pesquisa do encerramento do projeto.

A Comissão ressalta a necessidade de cumprimento da legislação brasileira, incluindo a Lei Geral de Proteção de Dados, a legislação relativa à pesquisa envolvendo seres humanos, notadamente a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde e disposições complementares, os Códigos de Ética profissionais e o Manual de Conduta Ética do Hospital São Vicente de Paulo na condução do projeto. A Instituição se reserva o direito de auditoria sobre a condução do projeto e dados coletados, do processo de consentimento e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dr. Adroaldo Baseggio Mallmann
Diretor Técnico Médico
CREMERS 9.072

Adroaldo Baseggio Mallmann
Comissão Pró-Pesquisa da
Associação Hospitalar Beneficente
São Vicente de Paulo