

Métodos diagnósticos para detecção da infecção pelo *h.pylori*: revisão sistemática

Diagnostic methods of detection of h.pylori infection: systematic review

Larissa Jardim Vargas¹, Lucas Rocha Deprá¹, Luiz Eduardo Melo Correa do Nascimento¹, Ana Paula Santos Oliveira Brito¹, Hamilton Cezar Rocha Garcia¹, Rodrigo Bona Maneschy¹

Resumo Objetivo: Realizar uma revisão sistemática dos métodos diagnósticos para detecção da infecção pelo *H.pylori*. **Método:** Revisão sistemática de artigos originais que analisam os métodos diagnósticos para a detecção da infecção pelo *H.pylori*, no período de 2014 até 2018 utilizando o Google Acadêmico, Bireme, Scielo e LILACS como base de dados. **Resultados:** Diversos métodos diagnósticos são utilizados para detecção do *H.pylori*, classificados em invasivos e não invasivos. Dentre os métodos invasivos, o mais indicado é o teste molecular (PCR) e dentre os métodos não invasivos, o teste respiratório com ¹³C-uréia é o com maior especificidade e sensibilidade. **Conclusão:** Não existe nenhum teste considerado padrão-ouro, fazendo-se necessário analisar cada situação específica e buscar a melhor alternativa diante da condição clínica do paciente, assim como a disponibilidade do exame nos diversos serviços especializados, contribuindo assim, para um diagnóstico seguro, preciso e eficaz.

Descritores: helicobacter pylori; diagnóstico; métodos e infecção.

Summary Purpose: Perform a systematic review of the diagnostic methods for detecting infection by *H.pylori*. **Methods:** The method was a systematic review of original articles that analyze the diagnostic methods for the detection of *H. pylori* infection from 2015 to 2018 using Google Scholar, Bireme, Scielo and LILACS as a database. **Results:** Several diagnostic methods are used to detect *H. pylori*, classified as invasive and noninvasive. Among the invasive methods, the molecular test (PCR) is the most indicated and among the noninvasive methods, the respiratory test with ¹³C-urea is the one with the highest specificity and sensitivity. **Conclusion:** There is no gold standard test, making it necessary to analyze each specific situation and seek the best alternative in view of the clinical condition of the patient, as well as the availability of the examination in the various specialized services, thus contributing to a safe, accurate and effective.

Keywords: helicobacter pylori; diagnosis; methods and infection.

¹Faculdade Metropolitana da Amazônia – FAMA, Belém, Pará, Brasil

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido: Abril, 01, 2019

Aceito: Maio, 14, 2019

Trabalho realizado na Faculdade Metropolitana da Amazônia - FAMA, Belém, PA, Brasil.

 Copyright Vargas et al. Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

É imprescindível compreender a importância do diagnóstico da infecção pelo *H. pylori* de forma precisa, buscando compreender a situação clínica do paciente e adequar a melhor conduta e escolha de teste diagnóstico para o caso.

O *H. pylori* é uma bactéria microaerófila gram-negativa que infecta as células epiteliais que secretam muco no estômago humano. Essa bactéria pode propiciar o surgimento de diversas doenças gástricas, como gastrite, úlceras pépticas e câncer gástrico¹. Na atualidade, são comprovados três meios de transmissão: fecal-oral, oral-oral e iatrogênica. Pressupõe-se que a água contaminada, normalmente em países em desenvolvimento, seja o principal meio para a contaminação fecal-oral. A oral-oral se fundamenta no fato da bactéria ter sido encontrada no suco gástrico, como por exemplo em regurgitações, tornando-se possível forma de contaminação. A via iatrogênica é constituída principalmente por equipamentos esterilizados de forma incorreta ou não esterilizados, utilizados em exames de pessoas infectadas². Os fatores de risco para a infecção por *H. pylori* são as más condições de vida, sanitárias e econômicas³.

O diagnóstico preciso é muito importante para a melhor detecção do *H. pylori* e um rápido tratamento, visto que essa bactéria, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), é classificada como carcinógeno tipo I. Identificando-se precocemente, permite uma possível prevenção de doenças gástricas e suas complicações. Esse diagnóstico pode ser dividido em invasivo: teste rápido de urease, cultura, histopatológico, imunohistoquímica, técnica de hibridização fluorescente e testes moleculares (PCR) e os não-invasivos: teste sorológico, teste respiratório com ureia contendo carbono marcado e teste de antígenos fecais (HpSA)^{4,5}.

Portanto, este trabalho justifica-se pela necessidade da melhor compreensão dos mais acurados e sensíveis diagnósticos para detecção do *H. pylori*.

Objetivo

Objetivo Geral: Realizar uma revisão sistemática sobre os métodos diagnósticos para a detecção da infecção pelo *H. pylori* da literatura entre os anos de 2014-2018.

Objetivo Específico: Analisar os métodos invasivos e não invasivos para detecção da infecção pelo *H. pylori*, estabelecendo a relação de cada caso específico com a situação clínica do paciente e buscar a melhor alternativa para o diagnóstico, haja visto o impacto negativo da infecção pelo *H. pylori* na população mundial.

Método

Revisão sistemática de artigos originais que analisam os métodos diagnósticos para a detecção da infecção pelo *H. pylori*, no período de 2014 até 2018. Foram incluídos artigos originais e revisões, publicados e indexados no Scielo, Google acadêmico, LILACS Bireme. Também foi incluído o IV Consenso Brasileiro. Sendo utilizados os seguintes descritores: *Helicobacter pylori*; Diagnóstico, Métodos e Infecção para a busca dos trabalhos.

Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados independente por três autores, tendo como principal critério de inclusão: artigos originais, que foram realizados entre os anos de 2014-2018, nos quais abordassem sobre os métodos diagnósticos para detecção da infecção pelo *H. pylori* em contexto não excepcionais, bem como trabalhos nos idiomas inglês, espanhol e português. Foram excluídos artigos: os quais não foram realizados entre os anos de 2014-2018, nos quais não abordassem sobre os métodos diagnósticos para detecção da infecção pelo *H. pylori* e artigos de outros idiomas que não fossem inglês, espanhol e português.

Para a seleção dos trabalhos, realizou-se a leitura dos resumos dos trabalhos encontrados e seguiram-se os critérios de inclusão e exclusão a fim de selecionar os artigos que condiziam com os objetivos do trabalho. Os artigos foram avaliados quanto ao seu grau de evidência baseado no método de Amstar⁶. Após a leitura na íntegra dos artigos selecionados, foram incluídos aqueles apropriados para elucidação dos objetivos propostos por esta revisão.

Resultados

Utilizando os descritores *Helicobacter pylori*, Diagnóstico e Infecção, e retirando os artigos que não estão incluídos no período de 2014 a 2018, foram selecionados 27 artigos, destes, foram selecionados 11 artigos no Google Academics; 7 na Bireme; 7 no Scielo; 2 no LILACS. Retirando os artigos que não se encaixam no

tema proposto ou estão incompletos, bem como não redigidos nos idiomas inglês, português e espanhol, foram selecionados 10 artigos que se encontraram dentro dos critérios de inclusão, onde 4 artigos pertencem ao Google Academics; 3 a Bireme; 2 ao Scielo; 1 ao LILACS. Dentre os 10 trabalhos selecionados para o estudo, 7 foram realizados no Brasil, 1 no Cuba, 1 no Japão e 1 no Taiwan (Tabela 1).

Tabela 1. Estudos selecionados

Ano	Título	País	Autor	Teste diagnóstico	Resultados
2016	Utilidade do diagnóstico sorológico do <i>Helicobacter pylori</i> em pacientes com úlcera gastroduodenal.	Cuba	Adán et al. ⁷	Teste sorológico	O teste sorológico é válido pois além de não invasivo para a detecção do anticorpo contra a infecção por <i>H. pylori</i> , é de alta sensibilidade e baixa especificidade.
2017	Técnica molecular para detecção e identificação do <i>Helicobacter pylori</i> em espécimes clínicos: comparação com o método clássico de diagnóstico.	Brasil	Nevoa et al. ¹	Reação em cadeia da polimerase	A taxa de sucesso na detecção da infecção do <i>H. pylori</i> pelo método molecular da reação em cadeia da polimerase foi significativamente maior em relação ao teste rápido de urease.
2016	Contribuição ao estudo comparativo do diagnóstico laboratorial clássico e molecular de <i>Helicobacter pylori</i> : uma abordagem investigativa.	Brasil	Rodrigues et al. ⁴	Teste rápido de urease associado ao histopatológico;	O uso combinado do teste rápido de urease com o histopatológico é considerado padrão-ouro seguindo o princípio de que o uso combinado de pelo menos dois testes é necessário para um diagnóstico mais eficaz e seguro, oferecendo um maior nível de acurácia.
2015	Aplicações da Biologia Molecular no Diagnóstico de <i>Helicobacter Pylori</i> .	Brasil	Menezes et al. ²	Hibridização fluorescente in situ;	A hibridização fluorescente in situ é um método novo que permite a detecção da bactéria, a localização na mucosa gástrica e a resistência a claritromicina. Sua desvantagem, está relacionada ao alto custo e ser uma técnica que exige muito trabalho.
2017	Análise retrospectiva de três testes não invasivos para o diagnóstico inicial para infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em crianças.	Japão	Ikuse et al. ⁸	Teste respiratório com ureia marcada com isótopo estável (13C-UBT);	O teste respiratório com ureia marcada com isótopo estável apresentou alta sensibilidade, especificidade e acurácia para o diagnóstico primário da infecção por <i>H. pylori</i> , nas diferentes faixas etárias de crianças e jovens.
2016	Teste imunocromatográfico do antígeno fecal: efetivo no diagnóstico primário da infecção por <i>Helicobacter pylori</i> em pacientes dispépticos?	Brasil	Nora et al. ⁹	Teste imunocromatográfico do antígeno fecal;	O teste fecal imunocromatográfico é de baixo custo, além de facilmente aceito pelos pacientes. Porém, não é indicado para o diagnóstico primário da infecção por <i>H. pylori</i> .
2016	<i>Helicobacter pylori</i> : infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento.	Brasil	Teixeira et al. ¹⁰	Teste respiratório com uréia marcada;	Para o diagnóstico da infecção, ainda não há teste disponível que possa ser aceito como o padrão ouro para o diagnóstico. Entretanto, o teste respiratório com ureia marcada é um método diagnóstico eficiente, podendo ser utilizado inclusive em crianças e gestantes, além de possuir alta sensibilidade, ser preciso, de resultado rápido e moderado custo.
2015	Identificação da infecção pelo <i>Helicobacter Pylori</i> através do teste do antígeno fecal.	Brasil	Nora et al. ⁵	Teste de Antígeno Fecal Imunocromatográfico;	O teste de Antígeno Fecal imunocromatográfico apresenta alta especificidade, facilidade para realização e resultado rápido. Utilizado tanto para o diagnóstico primário, quanto para avaliar a erradicação após o tratamento.

Tabela 1. Continuação...

Ano	Título	País	Autor	Teste diagnóstico	Resultados
2018	IV Consenso Brasileiro sobre infecção por <i>Helicobacter pylori</i> .	Brasil	Coelho et al. ³	Teste respiratório com ureia marcada com isótopo estável (13C-UBT);	O teste respiratório com ureia marcada com Isótopo estável é o padrão ouro para diagnóstico não invasivo por <i>H. pylori</i> , apresentando excelente acurácia, baixo custo e fácil execução. É a primeira escolha para avaliar a erradicação da infecção pelo <i>H. pylori</i> . Entretanto, não é muito utilizado no Brasil devido a dificuldade para adquirir o substrato necessário para a realização do teste.
2015	Diagnóstico de infecção por <i>Helicobacter pylori</i> : opiniões atuais e desenvolvimento.	Taiwan	Wang et al. ¹¹	Teste de antígeno fecal com anticorpos monoclonais;	O teste de antígeno fecal com anticorpos monoclonais mostrou ser um método não invasivo com alta sensibilidade e especificidade, apresentando maior acurácia do que o teste de antígeno fecal com anticorpos policlonais. É altamente recomendado pois pode ser realizado em todas as faixas etárias, inclusive pacientes a partir dos 6 meses de vida, geralmente sendo o teste de eleição para crianças.

Discussão

O diagnóstico da infecção da mucosa gástrica pela bactéria *H. pylori* (HP) pode ser dividido em métodos invasivos e não invasivos. Dentre os métodos invasivos são incluídos o teste rápido de urease, cultura, histopatológico, imunohistoquímica, técnica de hibridização fluorescente e testes moleculares (PCR) e os não invasivos incluem teste sorológico, teste respiratório com ureia contendo carbono marcado e teste de antígenos fecais (HpSA)¹².

Segundo o IV Consenso Brasileiro, acerca da infecção pelo *Helicobacter pylori*, os testes sorológicos localmente validados são os métodos de escolha para estudos de rastreamento de base populacional. A sorologia pode ser usada como teste inicial para diagnosticar infecção por HP, especialmente na presença de sangramento gastrointestinal, gastrite atrófica, associada à mucosa gástrica, linfoma do tecido linfóide e câncer gástrico. Porém, o teste respiratório com 13C-uréia é o método de maior especificidade, sensibilidade e acurácia para diagnóstico de infecção por *H. pylori*. Em contrapartida, o teste do antígeno fecal usando os anticorpos monoclonais se apresenta como uma boa alternativa^{3,8}.

Quanto ao Teste Rápido de Urease (TRU) em comparação com o exame histopatológico e de cultura, os testes de uréase são mais rápidos e de baixo custo. Além disso, atualmente, o TRU pode ser considerado o método mais utilizado pelos endoscopistas para detectar *H. pylori* na atividade diária, pois é de elevada facilidade, rapidez, eficiência e baixo custo. Outro estudo afirmou que o Padrão ouro para o diagnóstico de *H. pylori* é o uso combinado do TRU com o histológico, sendo um critério para o diagnóstico mais eficaz e preciso, assim oferece mais acurácia, além de apresentar baixo custo em relação ao PCR^{4,10}.

A cultura se apresenta como diagnóstico definitivo, pois mostra a correta identificação da bactéria, além de permitir a realização de testes de sensibilidade do *H. pylori* aos antimicrobianos. Todavia, é um método caro e lento em comparação com o TRU e exame histopatológico, além de apresentar especificidade e sensibilidade da cultura inferior a esses métodos citados¹⁰.

Desta forma, no Brasil, a utilização do teste de urease e histopatológico são mais utilizados na pesquisa do *H. pylori*. O exame histopatológico é um método que possui alta sensibilidade e alta especificidade, porém estes parâmetros modificam de acordo com o uso recente de medicamentos, como os inibidores de bomba de prótons (até 14 dias) e bloqueadores H2 (7 dias). Entretanto, em outros países, é pouco utilizado como rotina. Além disso, métodos especiais de coloração como Warthin- Starry Silver e Genta, têm sido proposto para aperfeiçoar a identificação do *H. pylori*, porém são métodos complexos para serem utilizados de rotina¹⁰.

Em relação ao teste molecular (PCR), entre os tipos de diagnóstico molecular disponíveis para detecção do *H. pylori*, segundo 10% dos artigos estudados, é o mais vantajoso. Um estudo afirma que a detecção de *H. pylori* pelo método molecular foi significativamente maior em comparação com o Teste Rápido de Urease. Além disso, sua facilidade e agilidade em dar o diagnóstico, demonstra ser uma ótima opção para detectar a presença da *H. pylori* em diversas amostras. Porém, outro estudo afirma que devido aos possíveis erros relacionados à padronização da técnica, recomenda-se que esse teste seja realizado em conjunto com algum outro método que já é altamente presente na prática clínica, como o teste rápido de urease ou o exame histológico. Devido às contradições, o PCR não é utilizada no diagnóstico de rotina do *H. pylori*^{1,2}.

Quanto aos testes não invasivos, o teste sorológico, pelo método ELISA é caracterizado por alguns estudos como o mais utilizado atualmente, devido à sua sensibilidade e a sua especificidade. Todavia, possui a desvantagem de detectar antígenos presentes no organismo do paciente, sem que o mesmo apresente infecção ativa^{4,7}.

O teste de antígeno fecal é um método que tem como vantagem ser um processo analítico simples, de baixo custo, se comparado com a EDA e o histopatológico. Conforme alguns estudos, a utilização desse teste baseados em métodos imunocromatográficos para a detecção de antígenos de *H. pylori* nas fezes são menos confiáveis, quando comparados aos testes que utilizam anticorpos monoclonais, portanto, deve ser evitados na prática clínica⁵. Outro estudo, descrevia que o FAT imunocromatográfico, mesmo sendo o de menor custo em comparação a outros métodos estudados e aceito pelos pacientes, o seu uso como diagnóstico primário não é recomendado, quando o paciente pode ter uma infecção ativa⁹. Em outros artigos analisados, foi observado que o FAT baseado no método imunoenzimático que tem como base geralmente anticorpos policlonais tem resultados confiáveis para o diagnóstico de *H. pylori*, no entanto, resultados controversos foram vistos na avaliação pós- erradicação devido à existência de falsos positivos^{5,11}.

Portanto, em cada um dos métodos (não-invasivos e invasivos), existem diversos testes que podem ser realizados, com diferentes taxas de especificidade e sensibilidade, bem como acurácia, que sofrem influência direta de fatores como a idade, estado clínico e condições socioeconômicas, sendo assim necessário analisar cada situação específica e buscar a melhor alternativa diante da condição clínica do paciente, assim como a disponibilidade do exame nos diversos serviços especializados.

Conclusão

Dentre os métodos não invasivos revisados, o teste respiratório com ureia marcada com isótopo estável (¹³C-UBT) é o que apresenta maior especificidade, sensibilidade e acurácia quando comparado aos outros testes não invasivos. Além disso, pode ser realizado em pacientes a partir dos 6 meses de vida e é considerado o teste de eleição para crianças, sendo também indicado para realizar o controle de cura após a realização do tratamento para erradicação do *H. pylori*. Em contra partida, entre os métodos invasivos, o teste molecular (reação em cadeia da polimerase – PCR) é o que apresenta maior taxa de sucesso na detecção da infecção por *H. pylori* quando comparado com os outros testes invasivos.

Referências

1. Nevoa JC, Rodrigues RL, Menezes GL, Lopes AR, Nascimento HF. Molecular technique for detection and identification of *Helicobacter pylori* in clinical specimens: a comparison with the classical diagnostic method. Goiânia: Universidade Federal do Goiás; 2017.
2. Menezes GL, Rodrigues RL, Nascimento HF, Lopes AR, Soares WC. Aplicações da biologia molecular no diagnóstico de *Helicobacter Pylori*. Saúde & Ciência em Ação - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. 2015;1(1):1-11.
3. Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MD, Zaterka S, et al. IVth brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. Arq Gastroenterol. 2018;55(2):97. <http://dx.doi.org/10.1590/s0004-2803.201800000-20>. PMID:30043876.
4. Rodrigues RL, Nascimento HF, Menezes GL, Lopes AR. Contribuição ao estudo comparativo do diagnóstico laboratorial clássico e molecular de *Helicobacter pylori*: Uma abordagem investigativa. Saúde & Ciência em Ação - Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde. 2016;1(1):1-11
5. Nora MD. Identificação da infecção pelo *Helicobacter pylori* através do teste do antígeno fecal [dissertação]. Porto Alegre: Universidade Federal de Santa Catarina; 2015.
6. Costa AB, Zoltowski APC, Koller SH, Teixeira MAP. Construção de uma escala para avaliar a qualidade metodológica de revisões sistemáticas. Cien Saude Colet. 2015;20(8):2441-52. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015208.10762014>. PMID:26221809.

7. Adán GB, Heredia OIR, Pestana EN, Peláez YR, Pérez YLT. Utilidad del diagnóstico serológico de Helicobacter Pylori en pacientes con úlcera gastroduodenal. *AMC*. 2018;22(2): 59-64.
8. Ikuse T, Kudo T, Obayashi N, Jimbo K, Aoyagi Y, Ohtsuka Y, et al. A retrospective analysis of three non-invasive tests for initial diagnosis of helicobacter pylori infection in children. *Adv Microbiol*. 2017;7(4):253-64. <http://dx.doi.org/10.4236/aim.2017.74021>.
9. Nora MD, Hörner R, Carli DM, Rocha MP, Araújo AF, Fagundes RB. Is the immunocromatographic fecal antigen test effective for primary diagnosis of helicobacter pylori infection in dyspeptic patients? Santa Maria: Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal de Santa Maria; 2016.
10. Teixeira TF, Souza IKF, Rocha RDR. Helicobacter pylori: infecção, diagnóstico laboratorial e tratamento. *Percurso Acadêmico*. 2016;6(12):1-11.
11. Wang YK, Kuo FC, Liu CJ, Wu MC, Shih HY, Wang SS, et al. Diagnosis of helicobacter pylori infection: current opinions and developments. *World J Gastroenterol*. 2015;21(40):11221-35. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i40.11221>. PMID:26523098.
12. Zaterka S, Eisig JN. Tratado de gastroenterologia: da graduação a pós-graduação. 2. ed. São Paulo: Atheneu; 2016.

Autor correspondente

Larissa Jardim Vargas
Rua Domingos Marreiros, 73, Umarizal
CEP 66055-210, Belém, PA, Brasil
Tel.: (99) 981110025
E-mail: larissa_vargass@hotmail.com

Informação sobre os autores

LJV, LRD e LEMCN são acadêmicos do curso de medicina da Faculdade Metropolitana da Amazônia – FAMAZ.
APSOB, HCRG e RBM são professores orientadores da Faculdade Metropolitana da Amazônia – FAMAZ.

Contribuição dos autores

LJV, LRD, LEMCN contribuíram escrevendo, editando e revisando o manuscrito com base na luz da literatura atual, e seguindo as coordenadas de seus orientadores; APSOB, HCRG e RBM, seguiram orientando e editando os recortes textuais e pontuando os principais pontos críticos relevantes para a construção e elaboração textual.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida ao Pará Research Medical Journal.