

# ANÁLISE E REVISÃO DE MÉTODOS PARA DIAGNÓSTICO DO *HELICOBACTER PYLORI*

GOMES, Luciana Espinha; LAGO, Ana Paula Malinosk Casarini

[lu\\_egomes@hotmail.com](mailto:lu_egomes@hotmail.com)

Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz

**Resumo:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria que infecta exclusivamente a mucosa gástrica causando grande desconforto e diversas doenças que podem evoluir para carcinomas se não tratadas. O *H. pylori* tem distribuição mundial e estima-se que metade da população mundial esteja infectada. Sendo assim, o diagnóstico precoce passa ser uma boa saída para evitar problemas mais graves. Dos diagnósticos hoje disponíveis no mercado se destacam dois tipos de métodos, invasivos tais como atividade ureásica, histologia e anatomopatológico, cultura, PCR de biópsia, imunohistoquímica, citologia, microscopia e não invasivos tais como teste respiratório, sorologias, imunoblot, PCR em antígeno fecal, teste em biofilme dental, teste urinário e testes rápidos. O tratamento para as infecções causadas por essa bactéria é complexo e exige associações de vários antibióticos e supressores ácidos para alcançar bons índices de erradicação porém a resistência da bactéria aos antibióticos e a adesão do tratamento são fatores essenciais para sucesso terapêutico. O objetivo do trabalho é analisar e revisar os métodos já disponíveis no mercado e apresentar novos métodos para diagnóstico visando auxiliar o tratamento de pacientes portadores dessa bactéria.

**Palavras-chave:** *Helicobacter pylori*, Tratamento, Métodos, Diagnósticos.

**Abstract:** *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) is a bacterium that infects only the gastric mucosa causing great discomfort and various diseases that may develop into carcinomas if left untreated. *H. pylori* has worldwide distribution and it is estimated that half the world's population is infected. Therefore, early diagnosis is to be a good solution to avoid more serious problems. Diagnostics available in the market today stand two types of methods, invasive such as urease activity, histology and pathology, culture, biopsy PCR, immunohistochemistry, cytology, microscopy, and those that are non-invasive such as breath test, serology, immunoblot, PCR in fecal antigen test in biofilm, rapid tests and urinalysis. The treatment for infections caused by this bacterium is complex and requires various associations of antibiotics and acid suppressants to achieve good eradication rates but the resistance of bacteria to antibiotics and adherence to treatment are key factors for therapeutic success. The objective is to analyze and review the methods already available in the market and introduce new methods for diagnosis to assist in the treatment of patients with this bacterium.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, Treatment Methods, Diagnostics.

# 1 INTRODUÇÃO

*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma espécie de bactéria anaeróbia, gram-negativa, espiralada, com formato de bastonete e considerada fastidiosa. Infecta exclusivamente a mucosa gástrica causando gastrites, úlceras, dispepsias funcionais que formam lesões podendo evoluir para carcinomas e linfomas.

Warren e Marshall descobriram a *H. pylori* em 1979. Nesta época Warren, anatomopatologista do Hospital Royal Perth na Austrália alerta a presença de bactérias curvadas observadas em biópsias gástricas de doentes com úlcera gastroduodenal (MARSHALL e WARREN, 1983<sup>a</sup> *apud* FERREIRA, 2006; MARSHALL e WARREN, 1983<sup>b</sup> *apud* FERREIRA, 2006).

Já em 1983, Barry Marshall publica na revista Lancet e no II Congresso Internacional sobre Infecção por *Campylobacter* as condições para cultura e isolamento dessa bactéria. Porém a relação causa-efeito entre a presença de *H. pylori* gastrite ou úlcera só foi constatada em 1985, quando Barry Marshall ingeriu um inoculo bacteriano e contraiu a infecção experimental, demonstrando assim que essa bactéria é o agente etiológico da gastrite e úlcera peptídica em humanos.

Mais tarde verificou-se a erradicação do mesmo com uso de antibióticos, e de forma mais complexa surge também a possibilidade dessa bactéria ser responsável pelo cancro gástrico e por ser um agente carcinogênico do grupo 1 (MARSHALL e WARREN, 1984 *apud* FERREIRA, 2006; WARREN, 1984 *apud* FERREIRA, 2006; MORRIS e NICHOLSON, 1987 *apud* FERREIRA, 2006).

Com este experimento Marshall e Warren desafiaram dogmas publicados na comunidade médica, podendo afirmar que os casos de gastrites e úlceras estomacais eram causados por colonização da mucosa gástrica e não por estresse como proposto por outros pesquisadores (MARSHALL, 1983 *apud* PINTO, 2007; MARSHALL e WARREN, 1984 *apud* PINTO, 2007).

Alguns artigos levantam a hipótese de que pessoas infectadas com *H. pylori* apresentam maiores chances de terem problemas cardíacos causados por ateromas, sendo estes formados através dos processos inflamatórios causados pela bactéria. Porém há controvérsias, alguns estudos apontam que a erradicação do *H. pylori* não causa nenhuma alteração bioquímica ou metabólica no organismo do hospedeiro depois de sua erradicação. (PARK et al., 2005)

O *H. pylori* tem distribuição cosmopolita, e estima-se que cerca de metade da população mundial esteja infectada. No Brasil, estudo com crianças e jovens até 18 anos, de famílias de baixa renda, evidencia um percentual de 34% de soropositivos, sendo assim, prevalência de infecção é influenciada por fatores sociais e econômicos.

Sua transmissão pode ser:

- via oral-fecal, a água contaminada é o principal meio de infecção;
- via oral-oral, o paciente tem a bactéria transitando em sua saliva e biofilme dental;
- via gastro-gástrica,, o paciente é contaminado pelos equipamentos no momento do exame.

O diagnóstico precoce dessa infecção pode evitar complicações em pacientes que já apresentam gastrites, não deixando evoluir para úlceras, dispepsias, câncros e principalmente carcinomas, tendo em vista que o câncer de estômago é o segundo mais freqüente tipo de câncer e o segundo maior causador de morte (DANESH, J. 1999; ESLICK *et al.*, 1999; LIN *et al.*, 1993; NOMURA *et al.*, 1993 *apud* KODAIRA *et al.*, 2002).

Em nosso país é a mais freqüente neoplasia do sistema digestivo, além disso, sabe-se que a erradicação do *H. pylori* com antibióticos está ligada diretamente a regressão de cerca de 60% a 70% dos linfomas gástricos (CUNHA *et al.*, 2010).

Desde a descrição inicial deste microrganismo, numerosos métodos são pesquisados e desenvolvidos, porém, nenhum perfeito. Cada método utilizado hoje em dia apresenta as suas vantagens e desvantagens, o que torna, mais ou menos, adaptado as diferentes etapas de infecção pela *H. pylori* (FERREIRA, 2006).

Devido a diversidade de doenças que essa bactéria pode causar o objetivo do trabalho é analisar e revisar os métodos já disponíveis no mercado e apresentar novos métodos para diagnóstico visando auxiliar no tratamento de pacientes portadores dessa bactéria.

## 2 DIAGNÓSTICOS

Os métodos utilizados hoje em dia para diagnosticar infecção pelo *H. pylori* são os mais diversos possíveis, entre eles estão métodos invasivos e não invasivos descritos abaixo.

### 2.1. Invasivos:

**Atividade ureásica** – este teste se baseia na deposição de uma biópsia em um meio contendo uréia. Se a bactéria estiver presente, sua enzima uréase irá converter a uréia em bicarbonato e amônia que quando tem seu pH alterado muda a cor do meio, devido a essas características é um teste rápido e preciso.

**Histologia e Anatomopatológico** – esses exames fornecem informações adicionais de como está o estado atual da mucosa estomacal, além disso, as colorações histológicas permitem visualizar presença de bactérias.

**Cultura** – é um dos exames mais completos pois além de determinar se há presença ou não de bactérias ela é capaz de apresentar a sensibilidade dos mesmos aos antimicrobianos presentes no mercado. Para realização desse exame podem ser usadas biópsias ou escovados gástricos.

**PCR com material da biópsia** – consiste em um teste enzimático que permite amplificar fragmentos específicos da *H. pylori*, fragmentos estes presentes apenas em amostras positivas.

**Imunohistoquímica** – este método consiste em detecção de um antígeno por um anticorpo juntamente com colorações específicas.

**Citologia** – é realizada através do escovado gástrico, com o material recolhido durante a endoscopia, com ele são feitas uma ou mais lâminas com um esfregaço que será analisado e comparados com outros métodos auxiliares.

**Microscopia** – consiste em analisar o material proveniente de uma biópsia que é esmagado e esfregado em uma lâmina, diferentes colorações podem ser feitas, sendo a mais utilizada a coloração de Gram. A observação da amostra pode ser feita com

microscópio de fundo escuro ou por microscopia de contraste de fase que permitem visualizar a morfologia bacteriana e algumas vezes a mobilidade.

## 2.2. Não invasivos

**Teste respiratório** – é feito após o paciente ingerir uréia marcada com carbono 13 (não radioativo) ou carbono 14 (radioativo), se houver presença de bactérias será liberado CO<sub>2</sub> que quando absorvido na circulação sanguínea é eliminado no ar expirado em um intervalo de tempo de aproximadamente 5 minutos.

**Teste sorológico** – geralmente é realizado em sangue, portanto não depende de biópsias gástricas, seu princípio se baseia em encontrar anticorpos anti – *H. pylori*, porém também pode ser feito com a saliva do paciente. É importante salientar que ambos materiais são utilizados em testes de quimiluminescência ou ELISA. Esses dois exames são muito usados em pacientes que estão com hemorragias causadas por úlceras, linfomas, atrofia gástrica e para aqueles que fizeram uso recente ou prolongado de inibidores de prótons e antibióticos.

**Imunoblot** – também é um teste sorológico onde nele é possível observar a resposta imunológica do paciente contra os diversos antígenos de *H. pylori*.

**PCR em antígeno fecal** – este teste é qualitativo, capaz de diagnosticar a infecção e monitorar a resposta após tratamento em adultos e crianças, além disso, também pode ser usado para controle de erradicação.

**Teste em biofilme dental** - apresenta-se em estudo com artigo publicado, que afirma que nosso biofilme dental (camada de bactérias colonizadoras da cavidade oral) serve como um reservatório para *H. pylori*, porém a hipótese de que este pode ser um nicho permanente para a bactéria ainda é controversa. Esse exame é feito através de PCR para o gene da uréase. (MOURA *et al.*, 2004)

**Teste urinário** – Esse teste é baseado na forte atividade da urease da *H. pylori*. Após a ingestão oral, [15N] uréia é dividido em amônia e dióxido de carbono pela enzima urease da *H. pylori* no estômago, assim o amoníaco é absorvido no sangue e excretado na urina. A quantidade de [15N] uréia, reflete a magnitude da infecção pela *H. pylori*, sendo medida pela taxa de excreção de amoníaco na urina. As taxas de excreção [15N] em amoníaco na urina de pacientes *H. pylori* positivos foram significativamente maiores em relação aos *H. pylori* negativos (P <0,05). Este método é simples, preciso, altamente sensível, não invasivo e não radioativo. Ele pode ser utilizado para o diagnóstico assim como para o seguimento dos pacientes em terapia, especialmente crianças e mulheres grávidas. Poderia também ser utilizado em investigação epidemiológica da infecção pelo *H. pylori* em uma população geral. (JICONG *et al.*, 1992)

**Testes rápidos** – são bem variados, geralmente feitos com sangue, soro ou com fezes diluídas, e podem ser feitos através de métodos de aglutinação em látex, por tiras cromatográficas onde há absorção de antígenos específicos ou por placas imunocromatográficas.

### 3 TRATAMENTO

O tratamento da bactéria é complexo, exigindo associação de antibióticos e uso concomitante de supressores ácidos para alcançar índices adequados de erradicação e mesmo assim cerca de 20% dos pacientes irão demandar retratamentos (FUCCIO *et al.*, 2008 *apud* SILVA, 2009).

Alguns esquemas de erradicação tem sido testados, porém nenhum é universalmente aceito ou considerado tratamento totalmente eficaz. (WANNMACHER, 2007).

Dois fatores são cruciais para o sucesso da erradicação: a resistência da bactéria aos antibióticos e a adesão ao tratamento (FUCCIO *et al.*, 2008 *apud* SILVA, 2009). Porém outros fatores podem estar relacionados (SANCHES, 2007):

- características do regime terapêutico formulado, que consiste na utilização de anti-secretor e combinação de dois antibióticos;
- fatores geográficos, regiões mais desenvolvidas tendem a ter uma população menos resistente a medicação;
- dose de inibidor de bomba de prótons (IBP) empregada;
- afecção gastroduodenal a ser tratada.

A sensibilidade microbiana varia com a localidade, raça e uso prévio desses medicamentos (GRAHAM, 1988 *apud* SIQUEIRA *et al.*, 2007).

O ideal seria basear o tratamento em estudos de sensibilidade ou, pelo menos, no conhecimento prévio do índice de resistência microbiana na comunidade, o que não é possível na maioria dos centros brasileiros (HAN *et al.*, 1999 *apud* SIQUEIRA *et al.*, 2007).

Inicialmente, usou-se a monoterapia antibiótica que mostrou mínima eficácia sobre *H. pylori*. Em um segundo momento tentou-se a terapia dupla, incluindo compostos de bismuto e inibidores de bomba de prótons (IBP), que também atingiu taxas de cura insuficientes. Atualmente a terapia tríplice baseada em bismuto ou associada a IBP em combinação com dois antibióticos (amoxicilina, metronidazol ou claritromicina) tem sido a mais recomendada, devido ao menor custo e a boa tolerância dos pacientes quanto aos medicamentos. Já a terapia quádrupla (bismuto, tetraciclina, metronidazol e anti-secretor gástrico) também é eficaz, mas sua associação com efeitos adversos limita a adesão. (WANNMACHER, 2007).

Um estudo no Brasil abordou uma terapêutica eficaz para países em desenvolvimento, demonstrando que a terapia tríplice com lansoprazol, amoxicilina e claritromicina é bem tolerável e possui altos índices de erradicação (BELLELIS *et al.*, 2004 *apud* PINTO, 2007).

Para confirmar se a *H. pylori* foi eliminada é necessário que se façam novos testes após quatro semanas do término do tratamento. Essa pesquisa pode ser feita através do teste para antígeno fecal, teste respiratório com uréia marcada ou até mesmo através de endoscopia digestiva com biópsia. (PACHECO, 2005).

### 4 CONCLUSÃO

Os métodos mais utilizados para detecção da bactéria *H. pylori* ainda são os invasivos. Destacam-se a uréase e a histologia, que são dois testes complementares, em que ambos mostram se há presença de bactéria. Porém a histologia fornece informações adicionais do tecido estomacal e de possíveis lesões gástricas.

Alguns estudos reforçam a necessidade de realização de mais que uma biópsia no momento da endoscopia para tornar o método mais sensível e preciso. A melhor região para biópsia é o antro, pois segundo a literatura é nele que encontramos maior concentração de bactérias.

A partir desses dados, conclui que os exames invasivos apresentam uma maior sensibilidade. O ideal seria no momento da endoscopia realizar o teste de uréase, pois há uma informação rápida da positividade ou não, seguida de histologia e cultura que irá fornecer a sensibilidade da bactéria quanto aos antibióticos testados. Assim, o médico poderia escolher o melhor tratamento e ter maior chance na erradicação da *H. pylori*.

## 5 REFERÊNCIAS

CUNHA, A.R.B; AREIAS, J.A.A.P. *Cancro Gástrico e Helicobacter pylori*. Tese (Mestrado Integrado em Medicina) – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto, Porto, 2010. Disponível em <<http://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/52733/2/CANCRO%20GSTRICO%20E%20HELICOBACTER%20PYLORI.pdf>>. Acesso em 11 jun. 2012.

FERREIRA, L.I.D.S. *Diagnóstico laboratorial da Infecção por Helicobacter pylori*. 2006. p. 1-73. Tese ( Monografia para obtenção do grau de licenciatura em Análises Clínicas e Saúde Pública) – Universidade Fernando Pessoa, Faculdade de Ciências da Saúde, Porto. Disponível em <[http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1968/1/MONO\\_11781.pdf](http://ufpbdigital.ufp.pt/dspace/bitstream/10284/1968/1/MONO_11781.pdf)>. Acesso em 11 jun. 2012.

JICONG, W; GUOLONG, L; ZHENHUA, Z; YANGLONG, M; QIANG, C; JINGCHUAN, W; SULONG, Y.  $^{15}\text{NH}_4^+$  Excretion Test: a New Method for Detection of *Helicobacter pylori* Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, China, jan. 1992. V. 30, n. 1, p. 181 – 184. Disponível em <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC265017/?page=1>>. Acesso em 18 out. 2012.

KODAIRA, M.S; ESCOBAR, A.M.U; GRISI, S. *Aspectos epidemiológicos do Helicobacter pylori na infância e adolescência*. *Revista Saúde Pública*, v. 36, p. 356-369, 2002. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rsp/v36n3/10501>>. Acesso em 11 jun. 2012.

MOURA, S.A.B; GERBI, M; MEDEIROS, A.M.C; SOUTO, M.F; EMILIANO, G.B.G; SOUSA, J.M.A. Identificação de *Helicobacter pylori* na saliva e biofilme dental. *International Journal of Dentistry*, Recife, jul/dez, 2004. 3 (2), p. 349-352. Disponível em <<http://www.ufpe.br/ijd/index.php/exemplo/article/viewArticle/52>>. Acesso em 18 out. 2012.

PACHECO, A. Prevalência de Infecção por *Helicobacter pylori* em adolescentes com dor abdominal. *Revista Adolescência & Saúde*, Rio de Janeiro, v.2, n. 1, p. 33-36, mar 2005. Disponível em <[http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe\\_artigo.asp?id=196](http://www.adolescenciaesaude.com/detalhe_artigo.asp?id=196)>. Acesso em 18 out. 2012.

PARK, S.H; JEON, W.K; KIM, S.H; KIM, H.J; PARK, D.I; CHO, Y.K; SUNG, I.K; SOHN, C.I; KIM, B.I; KEUM, D.K. *Helicobacter pylori* Eradication has no Effect on Metabolic and Inflammatory Parameters. *Journal of the National Medical Association*, Coréia do Sul, 4 abr. 2005. V. 97, n. 4, p. 508-513. Disponível em < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2568737/>>. Acesso em 18 out. 2012.

PINTO, A.C.R. *Helicobacter pylori: uma revisão*. Monografia (Trabalho de conclusão de curso em Farmácia) – Faculdades Metropolitanas Unidas, São Paulo, 2007. Disponível em <<http://arquivo.fmu.br/prodisc/farmacia/acrp.pdf>>. Acesso em 11 jun. 2012.

SANCHES, B.S.F. *Comparação de dois regimes terapêuticos no retratamento da infecção por H. pylori: ensaio clínico aberto, prospectivo e aleatorizado*. 2007. p. 28-29. Tese ( Mestrado em Medicina) – Universidade de Minas gerais, Belo Horizonte. Disponível em < [http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/ECJS-7EZPMD/1/bruno\\_squ\\_rcio\\_fernandes\\_sanches.pdf](http://www.bibliotecadigital.ufmg.br/dspace/bitstream/1843/ECJS-7EZPMD/1/bruno_squ_rcio_fernandes_sanches.pdf)>. Acesso em 13 out. 2012.

SILVA, F.M. *Reinfecção pelo Helicobacter pylori em pacientes brasileiros com úlcera péptica, em seguimento de 5 anos*. 2009. p. 4-6. Tese ( Doutorado em ciências) – Faculdade de Medicina de São Paulo, São Paulo. Disponível em < <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5147/tde-01092009-135137/pt-br.php>>. Acesso em 13 out. 2012.

SIQUEIRA, J.S; LIMA, P.S.S; BARRETO, A.S; JUNIOR, L.J.Q. Aspectos Gerais nas Infecções por *Helicobacter pylori* Revisão. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, Rio de Janeiro, v. 39 (1), p. 9-13, jan/mar 2007. Disponível em < [http://artigocientifico.uol.com.br/acervo/4/44/tpl\\_1929.html](http://artigocientifico.uol.com.br/acervo/4/44/tpl_1929.html)>. Acesso em 18 out. 2012.

WANNMACHER, L. A erradicação do *Helicobacter pylori*. *Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde*, Brasília, v. 4, n 9, agosto, 2007. P. 1 – 6. Disponível em: <[http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n9\\_erradicacao\\_h\\_pylori.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n9_erradicacao_h_pylori.pdf)>. Acesso em 13 out. 2012.