

A INFLUÊNCIA DOS INIBIDORES DA BOMBA DE PRÓTONS NA DETECÇÃO DO *HELICOBACTER PYLORI* PELO TESTE RÁPIDO DA UREASE E EXAME ANATOMOPATOLÓGICO.

THE INFLUENCE OF PROTON PUMP INHIBITORS IN THE DETECTION OF HELICOBACTER PYLORI BY UREASE TEST AND ANATOMY PATHOLOGY EXAMINATION.

Carlos Roberto **NAUFEL JUNIOR**¹, Sérgio **BRENNER**¹, Antônio Sérgio **BRENNER**¹, Nelson **MESQUITA JÚNIOR**¹, Antônio Lacerda **SANTOS FILHO**¹, Guilherme de Andrade **COELHO**¹, Daniela Vieira de **CASTRO**¹, José Anderson **FEITOSA**², Andréa Carolina Machado **DRULLA**³, Renata Maria **ASSIS**³.

Rev. Méd. Paraná/1392

Naufel Junior CR, Brenner S, Brenner AS, Mesquita Júnior N, Santos Filho AL, Coelho GA, Castro DV, Feitosa JA, Drulla ACM, Assis RM. A influência dos inibidores da bomba de prótons na detecção do *Helicobacter pylori* pelo teste rápido da urease e exame anatomopatológico. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2016;74(1):8-12.

RESUMO - Considerando a alta prevalência do *Helicobacter pylori* e os riscos vinculados à infecção crônica, métodos eficientes para detecção desta bactéria são de extrema importância. Os principais meios diagnósticos invasivos são o teste rápido da urease e o exame anatomopatológico, porém pode haver interferência devido ao uso de inibidores de bomba de prótons (IBP). Nosso objetivo é determinar se o uso dos IBP por pelo menos 7 dias antes das biópsias provoca diminuição da sensibilidade de ambos os testes na detecção do *H. pylori*. Método: Foram entrevistados 95 pacientes, e excluídos 30. Nos 65 pacientes válidos foi realizado o teste rápido da urease a partir de duas amostras (de antro e de corpo) e o exame histológico foi feito em 49 dos 65 pacientes a partir de biópsia do antro. Os pacientes foram divididos em 2 grupos, o primeiro que fazia uso de IBP e o segundo que não. Os resultados foram submetidos ao teste qui-quadrado sendo considerado relevante um $p \leq 0,05$. Resultados: No teste da urease o grupo 1 apresentou 26,92% de positivos enquanto o grupo 2 apresentou 48,71% de positivos. No anatomopatológico o grupo 1 apresentou 31,25% de positivos e o grupo 2 53,33% de positivos. Conclusão: Em nossa pesquisa não foi encontrada diferença significativa entre os dois grupos observados, porém segundo o 3º Consenso Brasileiro para Estudo do *Helicobacter pylori* e o *American College of Gastroenterology* é recomendável a suspensão dessas medicações de 7 a 14 dias antes da EDA.

DESCRITORES - *Helicobacter pylori*, Teste rápido da urease, anatomopatológico, histológico, Inibidores de bomba de prótons, Omeprazol, Endoscopia.

INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria gram negativa que coloniza a mucosa gástrica, causando infecção assintomática na maioria dos casos. Entretanto, em uma pequena porção da população infectada, a bactéria pode causar patologias que vão desde úlcera péptica e gastrite a processos neoplásicos, como adenocarcinoma e linfoma MALT^{2,13}. A

infecção pelo *H. pylori* é uma das mais prevalentes no mundo. Sua prevalência sofre grandes variações conforme a condição socioeconômica da população². Assim, no Brasil podem-se encontrar taxas de 86% e 97,9% na região Amazônica¹², até 63% a 67% em adultos assintomáticos do estado de São Paulo¹⁶. Não obstante, em países desenvolvidos, a infecção é ainda menos prevalente, chegando a 40% na população adulta¹².

Trabalho realizado no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

1 - Docente do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

2 - Médico do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital Universitário Evangélico de Curitiba, PR, Brasil.

3 - Acadêmicas do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

O diagnóstico da infecção pelo *H. pylori* pode ser feito por métodos invasivos, como endoscopia para biópsia e teste da urease ou por métodos não invasivos. O teste da urease tem se mostrado o melhor método considerando custo-benefício e rapidez, entre os métodos invasivos⁷. Sua sensibilidade e especificidade são altas, sendo >90% e >95% respectivamente². O exame anatomopatológico, geralmente considerado padrão ouro para o diagnóstico de microorganismos em mucosa gástrica⁴, tem sensibilidade e especificidade maiores que 95%. Entretanto, seu desempenho pode variar conforme o local, número e tamanho das biópsias, a coloração e a experiência do patologista. Sua grande vantagem sobre os outros métodos é que possibilita o diagnóstico de alterações teciduais causadas pelo *H. pylori*².

O objetivo deste trabalho é determinar se o uso de IBP's por pelo menos 7 dias previamente à biópsia na endoscopia digestiva provoca diminuição da sensibilidade do teste rápido da urease e do exame anatomopatológico na detecção do *H. pylori*, quando comparado aos pacientes que não usaram IBP's.

METODOLOGIA

Neste estudo epidemiológico transversal prospectivo, avaliamos 95 pacientes submetidos ao exame de endoscopia digestiva alta (EDA) eletiva no Hospital Universitário Evangélico do Paraná (HUEC), no período de março à agosto de 2014. Os critérios de exclusão adotados foram: pacientes em uso de antibióticos ou bismuto nos últimos 14 dias, uso irregular de IBP, cirurgias gástricas prévias, câncer gástrico e procedimentos realizados em caráter de urgência ou emergência.

Do total de 95 pacientes, 30 foram excluídos após serem aplicados os critérios acima: três pelo uso de antibióticos, dois por cirurgia prévia em estômago. Nove pacientes se submeteram ao exame porém amostras para o teste rápido da urease e anatomopatológico não foram colhidas, três desistiram do exame, dois faziam uso irregular do IBP, dez apresentavam os laudos da EDA incompletos e um paciente recusou a participação.

Os 65 pacientes válidos para o estudo foram divididos em dois grupos. O Grupo 1, composto por 26 pacientes em uso diário de IBP há pelo menos 7 dias; e o Grupo 2, os outros 39 pacientes sem uso de IBP nas duas últimas semanas.

Realizamos a coleta de dados em três etapas: por primeiro, aplicamos um protocolo de coleta de dados imediatamente antes da realização do exame; por segundo verificamos o resultado do teste rápido da urease, obtido a partir da biópsia do corpo e do fundo gástrico feitos na EDA; e por terceiro, verificamos a presença ou ausência do *H. pylori*, conforme o laudo da análise anatomopatológica da biópsia, obtida na mesma EDA.

O protocolo de coleta de dados foi desenvolvido

para pesquisar o perfil desses pacientes (idade, sexo, comorbidades), a presença de dispepsia (um ou mais dos seguintes sintomas: dor epigástrica, pirose epigástrica, plenitude pós-prandial e saciedade precoce), assim como os medicamentos em uso, incluindo os IBP's. Se houve uso dessa classe de medicamentos, pesquisamos há quanto tempo vem sendo feito o tratamento e a dose utilizada. O teste rápido da urease foi realizado a partir de duas amostras de tecido gástrico: uma em antro e uma em corpo, segundo o que recomenda o 3º Consenso Brasileiro para o estudo do *Helicobacter pylori*⁸, e o *American College of Gastroenterology*⁹, sendo incluídas num mesmo frasco de análise. A análise anatomopatológica foi feita a partir de uma terceira peça de biópsia, realizada no antro gástrico. As lâminas foram preparadas e analisadas pelo serviço de Patologia do mesmo hospital, utilizando as colorações hematoxilina e eosina e Giemsa, a fim de identificar a presença do *H. pylori*.

Os dados foram analisados através do teste qui-quadrado, sendo considerado um $p \leq 0,05$ para significância estatística.

RESULTADOS

Na análise dos dados podemos observar a prevalência de mulheres submetidas ao exame de EDA, correspondendo a 75,4% do total, enquanto os homens eram apenas 24,6% dos examinados (Figura 1). Os pacientes apresentaram uma média de idade de 48,1 anos, variando entre 18 e 81 anos (figura 2).

FIGURA 1: PORCENTAGEM DE PACIENTES MASCULINOS E FEMININOS

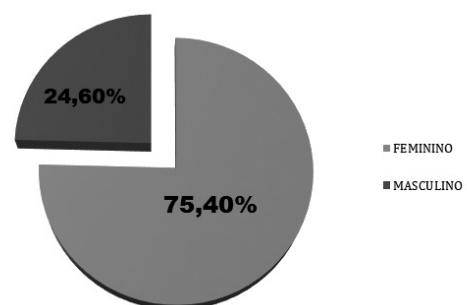
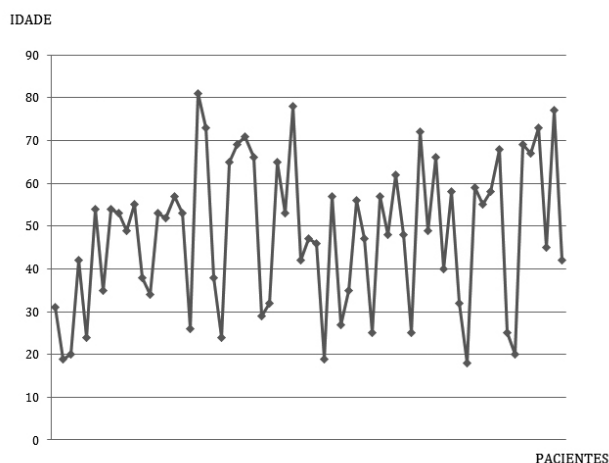


FIGURA 2: IDADES DOS PACIENTES

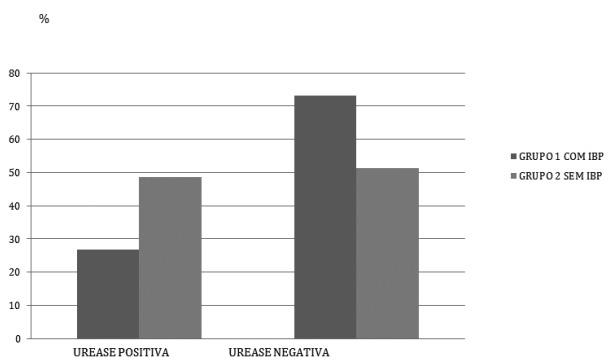


O grupo 1 estava representado por pacientes que usavam omeprazol de 20 a 40mg diários por mais de 7 dias, contendo 26 pacientes, ou seja 40% do total. Já o grupo 2, representado pelos pacientes que não utilizaram IBP ou nenhuma outra medicação prevista nos critérios de exclusão correspondiam a 39 pacientes, ou 60% do total.

Todos os 65 pacientes foram testados com o teste rápido da urease, porém, 16 desses pacientes perderam seguimento na pesquisa e não foi possível realizar o exame histológico para a detecção do *H. pylori*.

Foi verificado que o grupo 1 apresentou 26,92% de resultados positivos no teste rápido da urease e 73,08% de negativos. O grupo 2 apresentou um número de positivos e negativos muito próximo. Sendo 48,72% de positivos e 51,28% de negativos (Figura 3). Em ambos os grupos houve um número maior de resultados negativos, porém observou-se uma discrepância maior no grupo que utilizava inibidores de bomba de próton. O teste qui quadrado foi aplicado sobre essas variáveis e determinou que não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0,078$).

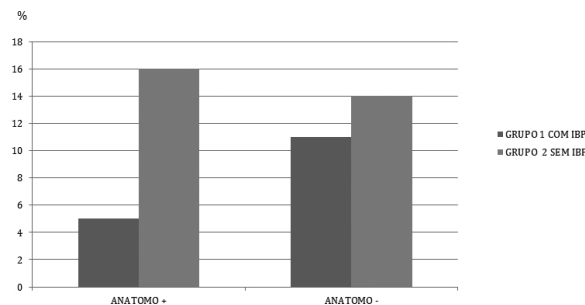
FIGURA 3: RESULTADOS DO TESTE RÁPIDO DA UREASE



O grupo 1 apresentou 5 (31,25%) casos de resultados positivos e 11 (68,75%) de negativos. O grupo 2 apresentou maior homogeneidade nos resultados. Neste grupo foram observados 16 (53,33%) de resultados positivos e 14 (46,67%) de resultados negativos (figura

4) Ao aplicar o teste qui quadrado sobre as variáveis observou-se que não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p=0,152$).

FIGURA 4: RESULTADOS DO EXAME ANATOMOPATOLÓGICO



A maioria dos pacientes que realizaram ambos os exames tiveram os resultados concordantes. Porém em um pequeno número de pacientes observou-se uma discrepância entre os resultados do teste rápido da urease quando comparado com os resultados do estudo anatomopatológico. No total, foram 6 pacientes com resultados discordantes, sendo que 5 destes apresentaram o teste da urease negativo enquanto o anatomopatológico se revelava positivo. E um paciente apresentava a urease positiva com o anatomopatológico negativo. Dos 6 resultados contraditórios apenas um paciente utilizava IBP, este revelou um resultado falso negativo do teste da urease.

A diferença de resultados nos 5 pacientes com falso negativo da urease citados acima é, de certa forma, esperada uma vez que o exame histológico com a coloração de Giemsa é considerado o padrão ouro para o diagnóstico do *Helicobacter pylori* com uma sensibilidade e especificidade superior a 95%.

Por outro lado, em um único paciente que não utilizava IBP, foi encontrado um resultado inesperado. A urease se mostrou positiva enquanto a histologia, o exame de padrão ouro, resultou negativa. À essa incoerência podemos atribuir a algumas hipóteses: o exame anatomopatológico é examinador dependente; as técnicas de coloração e análise pode se demonstrar falha; o local da coleta da biópsia não apresentava o *H. pylori*.

DISCUSSÃO

Autores como Dickey (1996) e Ferreira (2001) demonstraram uma diferença no padrão de colonização da mucosa gástrica pelo *H. pylori* quando usados os IBP. Outros efeitos desencadeados por estes medicamentos, como por exemplo, atividade antimicrobiana inibindo formação de urease, aumento da concentração dos antibióticos ácidos-lábeis, e ativação do sistema imunológico também já foram demonstrados⁶. Estes fenômenos supostamente diminuiriam a eficácia dos testes diagnósticos que dependem ou da observação da bactéria em mucosa gástrica ou da detecção de urease por biópsias. Porém, na prática, estas alterações diminuiriam

a sensibilidade do teste rápido da urease e do exame anatomopatológico em detectar o microorganismo.

O *American College of Gastroenterology* discorre que tanto o teste rápido da urease quanto o anatomopatológico sofrem influência de IBP's, bismuto e antibióticos². Entretanto, nosso estudo não encontrou diferença significativa da taxa de positividade para *H. pylori* entre os dois grupos, tanto pelo teste rápido da urease ($p=0,07$), quanto pelo exame anatomopatológico ($p=0,15$).

Nosso resultado concorda com o estudo de Azaña (2012), o qual verificou que o exame anatomopatológico para pesquisa de *H. pylori* não é afetado pelo uso de IBP's. Este estudo contou com 80 pacientes, divididos em dois grupos, um formado por pacientes que tomaram IBP's por 7 a 14 dias antes da endoscopia, e o outro formado por pacientes sem uso de medicação, ou com uso antiácidos, bloqueadores H2. Foram coletados durante a EDA duas amostras de antro e uma de corpo, posteriormente coradas por hematoxilina-eosina. É importante relatar que o uso de bloqueadores H2 não afeta significativamente a eficácia do teste da urease e da análise anatomopatológica para a detecção do microorganismo⁶.

Vigneri (1991) citado por Zaterka (2001), ressaltou a importância da realização da biópsia no corpo gástrico de pacientes que receberam IBP, considerando a migração ascendente da bactéria nessa condição. Esse estudo revelou o alto índice de falso-negativo (69%) quando se analisava apenas fragmentos do antro em pacientes infectados pelo *H. pylori* que tomaram omeprazol na dose de 40 mg por 4 a 8 semanas. Utilizou-se uma amostra de 29 pacientes com úlcera duodenal refratária.

O mesmo padrão de indução de falsos-negativos em biópsias de antro foi verificado também por Ferreira (2001) e Dickey (1996). O primeiro contou com 50 pacientes: 25 usaram ranitidina 300 mg/dia e 25 usaram omeprazol 20 mg/dia, durante 7 dias. O teste ultrarrápido da urease e o anatomopatológico foram feitos antes e após a introdução dos medicamentos, através de biópsia em antro e corpo gástricos. Já o segundo dispôs de 25 indivíduos em uso de IBP e outros 40 sem medicação alguma. Realizou biópsias em antro e corpo para o teste rápido da urease e o anatomopatológico. Posteriormente, nos pacientes em que não se detectou bactéria, fez-se teste imunológico de IgG para *H. pylori* como prova real da ausência do microorganismo. Estes estudos não encontraram diferença significativa nas amostras de corpo gástrico entre os pacientes que tomaram IBP's e os que não tomaram. Por isso levantamos a questão: a realização de biópsias tanto em antro

como em corpo para o teste da urease e para o anatomopatológico não anularia o problema da ocorrência de falsos-negativos na vigência de IBP's? Nossa pesquisa, mesmo utilizando apenas um fragmento de mucosa em antro para o exame histológico, não encontrou diferença entre os dois grupos.

Ferreira (2011) relata que não há diferença se considerada apenas a presença ou ausência da bactéria na biópsia do corpo gástrico. Entretanto detalha que a concentração do *H. pylori* se fez menor nessa área. Este autor desaconselha a prescrição de IBP's antes de realizar a endoscopia, pois o medicamento utilizado nos 7 dias prévios poderia falsear os exames.

Dickey(1996) recomenda que se não for possível interromper a medicação por um período adequado antes do exame, deve-se proceder ao teste da urease usando fragmentos de corpo e antro, e, adicionalmente, realizar teste imunológico de IgG para *H. pylori*.

Uma importante observação feita por Azaña et al. (2012) é que, hoje em dia, questões éticas se opõem à execução trabalhos como os de Logan (1995) e Ferreira (2001), os quais primeiramente detectavam a bactéria, e depois entrevistavam apenas com os IBP's (sem uso de antibioticoterapia) para fazer o controle endoscópico necessário para o estudo nos dias subsequentes.

Em nosso estudo, depositamos os fragmentos de antro e corpo gástrico num mesmo frasco de análise para o teste da urease. Isto nos impediu de avaliar separadamente os fenômenos que ocorriam nos dois locais. Porém, na prática, inferimos que isto não deve afetar o resultado final do estudo, pois os estudos trazem que os resultados falso-negativos foram encontrados apenas em antro. Lembrando que o recomendado pelo 3º Consenso Brasileiro para Estudo do *Helicobacter pylori* e pelo *American College of Gastroenterology* é de se realizar biópsias nessas mesmas regiões^{2,3}.

CONCLUSÃO

Concluimos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os testes utilizados para pesquisa do *H. pylori* entre os pacientes que utilizaram IBP's e os que não utilizaram. Apesar de não termos encontrado diferença significativa, o 3º Consenso Brasileiro para Estudo do *Helicobacter pylori* e o *American College of Gastroenterology* recomendam a suspensão dessas medicações de 7 a 14 dias antes da pesquisa de *Helicobacter pylori* através de EDA. Para contestar essas recomendações, são necessários estudos com maior amostra e com grande rigor técnico.

ABSTRACT - Considering the high prevalence of *Helicobacter pylori* and the risks related to its chronic infection, efficient ways to detect this bacteria are extremely important. Two of the main invasive exams are the urease test and the histology. However, they seem to be impaired by the use of Proton-pump inhibitors (PPI's). Our aim is to determine if the use of PPI's for at least 7 days before the biopsies can decrease the sensibility of rapid urease testing and histology on detecting *H. pylori* infection. Methods: 95 patients were interviewed, but only 65 were considered valid for this study. Those valid patients were divided in two groups, one for those in use of PPI's and the other for the remaining patients. The urease teste was applied in all patients based in two biopsies (one from the antrum and other from the body). Only 49 of those patients did the histological exam from a biopsy of the antrum. We applied the chi-square test and considered significant a $p \leq 0,05$. Results: Urease test in group 1 showed 26.92% positive while group 2 had 48.71% positive. Pathology group 1 showed 31.25% positive and group 2 53.33% positive. Conclusion: In our study no significant difference was observed between the two groups, but according to the 3rd Brazilian Consensus for Study of *Helicobacter pylori* and the American College of Gastroenterology is advisable to suspend these medications 7-14 days prior to the EDA.

KEYWORDS - *Helicobacter pylori*, Rapid urease testing, Histology, Proton-pump inhibitors, Omeprazole, Endoscopy.

REFERÊNCIAS

1. AZAÑA, D. Sensibilidad de la biopsia gástrica en la detección de *Helicobacter pylori* en pacientes en tratamiento con inhibidores de la bomba de protones. *Revista Medica Herediana*, Lima, v. 23, n. 1, p. 11-15, 2012.
2. CHEY, W.D.; WONG, B. C. Y. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v.102, p. 1808-1825, 2007.
3. COELHO, Luiz Gonzaga, et al. 3rd Consensus on *Helicobacter pylori*. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 50, n. 2, p. 81-96, 2013.
4. COHEN H.; LAINE L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Alimentary pharmacology and therapeutics*, Oxford, v. 11, n. 1, p. 3-9, 1997.
5. DUGGAN, A. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* in Britain. *Journal of Gastroenterology*, Nottingham, v.33, n.1, p. 31-35, 1998.
6. FERREIRA, L. E. V. de C. et al. Alterações no teste ultrarrápido da urease e no exame anatomopatológico para *Helicobacter Pylori* induzidas por drogas anti-secretoras. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 3-8, 2001.
7. GRANSTROM, M. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, Estocolmo, v. 13, n. 1, p. 7-12, 2008.
8. KROGFELT, K. A. et al. Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, New Jersey, v. 10, n.1, p. 5-13, 2005.
9. LOGAN, R. P. H. et al. Changes in the intragastric distribution of *Helicobacter pylori* during treatment with omeprazole. *Gut*, Londres, v. 36, n. 1, p. 12-16, 1995.
10. MARZIO, L. et al. Short- and long-term omeprazole for the treatment and prevention of duodenal ulcer, and effect on *Helicobacter pylori*. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 90, n. 12, p. 2172-6, 1995.
11. NAI, G. A. et al. Association Between *Helicobacter pylori* Concentration and Combining Frequency of Histopathological Findings in Gastric Biopsies Specimen. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v. 44, n. 3, p. 240-243, 2007.
12. PARENTE, J. M. L.; PARENTE, M. P. P. D. Contexto epidemiológico atual da infecção por *Helicobacter pylori*. *Revista GED*, Teresina, v. 29, n. 3, p. 86-89, 2010.
13. SILVA, F.M. Dispepsia: caracterização e abordagem. *Revista de Medicina*, São Paulo, v. 87, n. 4, p. 213-223, 2008.
14. VIGNERI, S. et al. Omeprazole therapy modifies the gastric localization of *Helicobacter pylori*. *American Journal of Gastroenterology*, New York, v. 86, p. 1276, 1991 apud ZATERKA, S. Antisecretors modify the gastric localization of *Helicobacter pylori*. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v.38, n.1, p. 1-2, 2001.
15. ZATERKA, S. Antisecretors modify the gastric localization of *Helicobacter pylori*. *Arquivos de Gastroenterologia*, São Paulo, v.38, n.1, p. 1-2, 2001.
16. ZATERKA, S. et al. Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. *Helicobacter*, Cambridge, v.12, n. 1, p. 82-8, 2007.