

TESTE DE ANTÍGENO FECAL OU HISTOLOGIA? QUAL MÉTODO ESCOLHER PARA DIAGNOSTICAR A ERRADICAÇÃO DO *H. PYLORI*?

Leonel Della Giustina Caon¹, Luan Ramos Pereira^{1#}, Rafael Alencastro Brandão Ostermann^{2*}.

¹Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma, SC - Brasil

²Curso de Medicina, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Av. Universitária, 1105 – Bairro Universitário CEP: 88806-000 – Criciúma; Hospital São Judas Tadeu, R. São Judas Tadeu, Centro, 95555-000 - Meleiro, SC – Brasil

#O segundo autor contribuiu igualmente ao primeiro autor para o desenvolvimento do presente estudo.

*Autor correspondente: Rafael Alencastro Brandão Ostermann

RESUMO

Introdução: Devido à alta prevalência de gastrites e úlceras gastroduodenais e o impacto que isso traz na qualidade de vida das pessoas, torna-se importante o aprimoramento dos métodos de rastreio do *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), tanto para o diagnóstico inicial quanto para o pós-tratamento. A endoscopia digestiva alta (EDA) é o exame mais utilizado para a realização da biópsia gástrica e duodenal nesses pacientes, supostamente portadores de *H. pylori*. Entretanto, algumas pessoas possuem resistência em realizar a EDA seja pelo seu caráter invasivo, seja por comorbidades que dificultem a realização do exame, ou até mesmo por restrição à sedação realizada durante o exame. Dessa forma o teste de antígeno fecal (HpSA) poderia ser uma alternativa aos indivíduos que preferem um método pouco invasivo e confiável. **Objetivo:** Avaliar o HpSA como método de comprovação da erradicação do *H. pylori* em um grupo de pacientes de uma clínica privada no município de Meleiro-SC. **Métodos:** Estudo observacional retrospectivo realizado no período de julho de 2018 a agosto de 2019 no centro endoscópico do Hospital São Judas Tadeu. A coleta de dados foi feita através de 173 prontuários médicos de pacientes que foram diagnosticados e submetidos ao tratamento do *H. pylori*. Foram excluídos prontuários com dados relevantes faltantes, não realização do HpSA pós-terapia de erradicação, não realização de EDA pós-terapia de erradicação, utilização de inibidores da bomba

de prótons (IBPs) 2 semanas antes da realização dos testes diagnósticos e submissão à antibioticoterapia 4 semanas antes da realização dos testes diagnósticos. **Resultados:** Usando a histologia como método padrão ouro, a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do HpSA foram de 79,0% (IC 95%: 68,9–89,2%), 72,1% (IC 95%: 63,7–80,4%), 74,6% (IC 95%: 68,1–81,1%), 61,3% (IC 95%: 50,6–71,9%) e 86,0% (IC 95%: 79,0–93,1%) respectivamente. **Conclusão:** O teste de antígeno fecal foi útil para avaliação da erradicação de *H. pylori*, sendo recomendado um período de 4 a 6 semanas após o tratamento para aumentar sua sensibilidade e especificidade. Comparado à histologia, o HpSA é uma alternativa viável para diagnosticar a erradicação da *H. pylori*.

SUMMARY

Introduction: Due to the high prevalence of gastritis and gastroduodenal ulcers and their impact in the quality of life, it is important that *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) screening methods be improved for both initial and posttreatment diagnosis. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) with histopathology analysis is the most common test used for patients with *H. pylori* infection. However, its post treatment indication could be questionable due it's invasiveness or some comorbidities that increases the patient risk. In this way the *H. Pylori* stool antigen (HpSA) test can be a good alternative to those people who prefer a practical and minimally invasive test. **Objective:** To evaluate accuracy of HpSA test as a diagnostic method to the *H. pylori* eradication in a group of patients from a private endoscopy center in Meleiro-SC. **Methods:** Retrospective observational study was performed from July 2018 to August 2019 at the endoscopic center of Hospital São Judas Tadeu. Data collection was made through 173 medical records from patients who were diagnosed and submitted to *H. pylori* treatment. Exclusion criteria were relevant missing data, no HpSA test after eradication therapy, no EGD after eradication therapy, use of protons pump inhibitors (PPIs) two weeks before the diagnostics tests and antibiotic therapy 4 weeks before the diagnostics tests. **Results:** Using histology as the gold standard, sensibility, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of HpSA were 79,0% (CI 95%: 68,9–89,2%), 72,1% (CI 95%: 63,7–80,4%), 74,6% (CI 95%: 68,1–81,1%), 61,3% (CI 95%: 50,6–71,9%) and 86,0% (CI 95%: 79,0–93,1%) respectively. **Conclusion:** HpSA test was useful to evaluate *H. Pylori* eradication posttreatment and it's appropriated evaluation is recommended after 4 to 6 weeks after the treatment. In comparison to histopathology, this test is acceptable as alternative to determine the *H. Pylori* eradication.

INTRODUÇÃO

Há cerca de 40 anos - quando o *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) ainda era desconhecido como agente causal - as gastrites, úlceras gástricas e duodenais eram diretamente relacionadas ao desequilíbrio entre o pH gástrico e os mecanismos de defesa do trato gastrointestinal¹. Em 1983 Marshall e Warren descobriram acidentalmente o *H. pylori*, sendo esse um marco no diagnóstico e tratamento das doenças pépticas. O *H. pylori* é uma bactéria gram-negativa e espiralada, que vem sendo associada à doença péptica gastroduodenal, bem

como ao câncer gástrico². Estudos revelam que aproximadamente 80% e 95% das úlceras gástricas e úlceras duodenais, respectivamente, são causadas pelo *H. pylori*^{3,4,9}.

O *H. pylori* tem sido detectado em indivíduos de todas as regiões, etnias, sexo e idade no mundo; porém, com prevalências que variam entre 20% - 80%, sendo as maiores prevalências encontradas em países da América do Sul, América Central, Ásia e África⁴. Alguns países aprovaram – como medida de saúde pública - o diagnóstico e erradicação do *H. pylori* em todos os indivíduos infectados⁵. Consequentemente, está havendo um crescente aumento no emprego de testes diagnósticos para *H. pylori* e também no acompanhamento do paciente submetido ao tratamento de erradicação.

Existem vários testes diagnósticos disponíveis para a detecção da infecção por *H. pylori*, mas cada um deles apresenta certas vantagens e desvantagens. Considerando variações na acurácia dos testes, nenhum deles pode ser considerado como padrão ouro⁴. Vários métodos já foram desenvolvidos, sendo divididos em invasivos e não invasivos. Os métodos invasivos, os quais requerem endoscopia digestiva alta (EDA) para obter amostra são: análise histopatológica, cultura, teste rápido da urease (TRU) e reação em cadeia da polimerase⁶. Já os não invasivos mais utilizados são sorologia, teste respiratório com C¹³ (UBT) e o teste de antígeno fecal (HpSA).

Um dos testes invasivos bastante utilizado é o TRU. Ele baseia-se no princípio de que o *H. pylori* produz uma enzima chamada urease, a qual hidrolisa a ureia em amônia e gás carbônico. Por consequência, ocorre aumento no pH do meio, o qual é detectado pelo indicador vermelho de fenol, dispondo de sensibilidade e a especificidade geralmente acima de 90%⁷. Outro teste invasivo é a histologia, a qual tem como princípio a observação da bactéria utilizando-se uma das muitas colorações disponíveis no mercado, sendo que cada coloração varia em sensibilidade (69-93%) e especificidade (87-100%)⁸.

O HpSA é um método não invasivo que lança mão de um kit baseado na técnica de ensaio imunoenzimático (ELISA) por meio de anticorpos monoclonais ou policlonais específicos contra *H. pylori*⁹. Estudos epidemiológicos foram capazes de isolar o *H. pylori* de amostras fecais usando o método HpSA^{4,6}. Uma metanálise mostrou que a sensibilidade e a especificidade do HpSA são de 94% e 97%, respectivamente⁶. Da mesma forma, outros estudos publicados recentemente demonstraram e corroboram que a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos e acurácia do teste do antígeno fecal foram 93,1%, 94,6%, 95,1%, 92,3% e 93,8%, respectivamente^{6,7,9}. É equivalente, portanto, não só ao UBT, o qual tem uma alta sensibilidade (88% - 95%) e especificidade (95% - 100%), mas também a outros métodos diagnósticos⁹. Foi mostrado também, que é extremamente útil na avaliação e comprovação da erradicação após a terapia com antibióticos^{6,7,9}.

A questão do custo de cada procedimento é algo que vale ser salientado. Uma EDA tem valor médio de R\$ 350,00 na região sul de Santa Catarina (SC). A isso deve ainda ser acrescido o valor que o laboratório irá cobrar para a realização da análise histopatológica da peça ou dos reagentes utilizados no UBT, podendo atingir valores que variam de R\$400,00 a R\$500,00. O HpSA possui o custo médio de R\$ 100,00, representando cerca de 20% do valor de um teste histológico. Ainda há a relação do tempo decorrido entre a realização do exame e a obtenção do resultado. A decisão de qual tratamento realizar ou até de uma eventual mudança no esquema terapêutico (em casos de resultado

positivo para *H. pylori* pós-tratamento) deve ser tomada o mais rapidamente possível. O tempo médio entre a solicitação de uma EDA e o resultado da histologia gira em torno de 2-4 semanas, já para o HpSA são necessários 2 dias para que o resultado seja disponibilizado ao paciente.

Pelo exposto acima, justifica-se a execução deste trabalho, o qual possui como finalidade avaliar o método HpSA no rastreamento da bactéria *H. pylori* em pacientes submetidos à terapia antimicrobiana de uma clínica particular no município de Meleiro-SC. Acredita-se na possibilidade desse exame ser inserido no arsenal de avaliação pós-tratamento em virtude de sua segurança e acurácia, substituindo a realização de exames endoscópicos nessa etapa, bem como os custos inerentes ao protocolo tradicionalmente vigente.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo observacional retrospectivo, descritivo, com coleta de dados secundários e de abordagem quantitativa e qualitativa em uma clínica de endoscopia digestiva alta privada na cidade Meleiro/SC. Foi realizada a análise de dados dos prontuários médicos de pacientes que foram diagnosticados e submetidos ao tratamento do *H. pylori* no período de julho de 2018 a agosto de 2019. A coleta de dados foi realizada pelos estudantes com a supervisão do médico responsável.

Foram utilizados como critérios de inclusão todos os prontuários no período de julho de 2018 a agosto de 2019. Foram excluídos os prontuários com dados relevantes faltantes, não realização do HpSA pós-terapia de erradicação, não realização de EDA pós-terapia de erradicação, utilização de inibidores da bomba de prótons (IBPs) dentro de 2 semanas antes da realização dos testes diagnósticos e submissão à antibioticoterapia dentro de 4 semanas antes da realização dos testes diagnósticos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), parecer número 3.084.136 - CEP/UNESC.

Endoscopistas especializados realizaram todos os exames endoscópicos de maneira padronizada. O diagnóstico endoscópico foi feito de acordo com a classificação de Sidney¹⁰.

Para identificar a infecção por *H. pylori*, 1 biópsia da incisura angularis, 2 biópsias do antro e 2 biópsias do corpo do estômago foram coletadas e encaminhadas para exame histológico em dois momentos: um para diagnóstico, logo, pré-tratamento; e outro para confirmação da erradicação pós-tratamento em período que variou entre 3 e 12 semanas.

Todos os prontuários selecionados foram de pacientes que realizaram o HpSA em um período entre 2 a 8 semanas após terem tratado o *H. pylori*. Os testes foram realizados por laboratórios que não tinham o conhecimento do status do *H. pylori* dos pacientes. As amostras fecais foram analisadas usando um teste de antígeno policlonal. A presença de grupamentos de antígenos de *H. pylori* formava uma cor amarela, a qual sugeria que o teste era positivo para tal bactéria.

Os dados coletados foram organizados em planilhas no software IBM Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 22.0. As variáveis quantitativas foram expressas por meio de frequência e desvio padrão. As variáveis qualitativas foram expressas por meio de frequência e porcentagem.

As análises estatísticas inferenciais foram realizadas com um nível de significância $\alpha = 0,05$ e, portanto, confiança de 95%. A investigação da distribuição das variáveis quantitativas quanto à normalidade foi realizada por meio da aplicação dos testes de Kolmogorov-Smirnov.

A associação entre a presença ou não dos achados endoscópicos entre a primeira e segunda EDA foi verificada por meio da aplicação do teste de McNemar (teste estatístico utilizado em dados nominais pareados) com posterior análise de resíduo nos casos que apresentaram significância estatística.

Para comparar o HpSA ao padrão ouro EDA nos pacientes submetidos ao tratamento de erradicação do *H. pylori*, calculou-se a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo.

RESULTADOS

627 prontuários foram analisados nesse período, dos quais 173 (27,6%) preencheram os pré-requisitos propostos no estudo. A tabela 1 apresenta as características da população estudada. A amostra teve 94 mulheres (54,3%) e média de idade de $49,6 \pm 15,9$ anos. A epigastralgia foi a indicação mais comum de exame endoscópico, sendo relatada em 167 (96,5%) pacientes. Todos os 173 pacientes realizaram a EDA e tiveram *H. pylori* confirmada pela histologia. Destes, 130 (75,1%) fizeram o teste da urease, e 112 (86,2%) tiveram o resultado positivo para *H. pylori*. Na EDA realizada após o tratamento, a histologia apresentou a permanência de *H. pylori* em 62 (35,8%) pacientes, enquanto que o HpSA indicou que 80 (46,2%) pacientes ainda possuíam a bactéria.

A análise endoscópica seguiu a classificação de Sidney¹⁰, e a tabela 2 apresenta a comparação dos achados endoscópicos pré e pós-tratamento. De maneira geral, o tratamento mostrou-se efetivo na eliminação ou atenuação dos achados endoscópicos encontrados na primeira EDA. Somente dois dos achados não possuíam valores estatisticamente significativos após análise de resíduo. O destaque foi para as erosões planas, que reduziram de 23,1% para 8,0%.

É importante notar que na segunda EDA somente 125 prontuários estavam com as informações relacionadas aos achados endoscópicos completas, entretanto o teste de McNemar fez a análise e o pareamento dos dados excluindo os achados faltantes da equação.

Usando a histologia como método padrão ouro, a sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo do HpSA foram de 79,0% (IC 95%: 68,9–89,2%), 72,1% (IC 95%: 63,7–80,4%), 74,6% (IC 95%: 68,1–81,1%), 61,3% (IC 95%: 50,6–71,9%) e 86,0% (IC 95%: 79,0–93,1%) respectivamente (tabela 3).

DISCUSSÃO

Vários pontos deste estudo merecem uma abordagem singular. No cenário pós-erradicação, a prevalência de *H. pylori* é naturalmente baixa, o que explica alguns dos achados. Primeiro, o número reduzido de pacientes ainda infectados responde pelos intervalos de confiança de 95% dos valores estatísticos. Segundo, explica tanto o VPN alto (86,0%) quanto o VPP relativamente baixo (61,3%). Além disso, dado um mesmo nível de sensibilidade

e especificidade, o VPP de um teste diminui e o VPN aumenta à medida que a prevalência da doença diminui^{11,14,15}.

Tabela 1. Características clínico-endoscópicas do estudo.

	Média ± Desvio Padrão, n (%) n = 173
Idade	49,57 ± 15,86
Sexo	
Feminino	94 (54,3)
Masculino	79 (45,7)
Motivo do Exame	
Epigastralgia	167 (96,5)
Pirose	54 (31,2)
Diarreia	10 (5,8)
Vômito	8 (4,6)
Motivo do Exame Associado	
Somente Epigastralgia	109 (63,0)
Somete Pirose	4 (2,3)
Somente Diarreia	2 (1,2)
Epigastralgia e Pirose	50 (28,9)
Epigastralgia, Vômito e Diarreia	8 (4,6)
Urease	
Positivo	112 (64,7)
Negativo	18 (10,4)
Histologia Pós-tratamento	62 (35,8)
Teste de Antígeno Fecal	80 (46,2)
Achados esôfago gástricos da primeira EDA	
Mucosa Dentro da Normalidade	146 (84,4)
Erosões < 5mm	5 (2,9)
Erosões > 5mm	10 (5,8)
Erosões < 5mm e confluência < 50%	4 (2,3)
Lesão Subepitelial	2 (1,2)
Hérnia Hiatal	6 (3,5)
Achados Duodenais da primeira EDA	
Mucosa Dentro da Normalidade	167 (96,5)
Enantema	2 (1,2)
Erosões	2 (1,2)
Achatamento das Pregas de Kerkring	2 (1,2)

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

Esse fato pode ter consequências importantes para os programas de triagem, mas, por outro lado, sua importância após o tratamento com *H. pylori* é limitado, uma vez que o principal objetivo é não deixar nenhum paciente

infectado sem diagnóstico. Assim, um VPP de 61,3% no cenário do estudo significa que cerca de 20 a 39 pacientes de cada 100 tratados para o *H. pylori* são submetidos a tratamento de segunda linha devido a um teste falso positivo.

As taxas de erradicação com IBPs, claritromicina e amoxicilina (tratamento realizado pelos pacientes deste estudo) estão diminuindo em todo o mundo^{3,4,8,12}. No entanto, é fundamental ressaltar que o HpSA é um teste relativamente barato, fácil de executar e, o mais importante, não é invasivo; embasados em métodos semelhantes, muitos outros artigos foram publicados até o momento com resultados melhores^{4-7,11,12}; portanto, o custo-benefício quando comparado a uma EDA deve ser individualizado para cada paciente.

Tabela 2. Comparação dos achados endoscópicos pré e pós-tratamento

	n (%), Achados Gástricos		Valor – p [†]
	Primeira EDA n = 173	Segunda EDA n = 125	
Achados endoscópicos			
Mucosa sem lesão	8 (4,6)	39 (31,2) ^b	<0,001
Enantema Antral Difuso	100 (57,8) ^b	55 (44,0)	0,018
Enantema de Corpo e Antro	15 (8,7)	5 (4,0)	0,070
Enantema em Estrias ou Faixas	10 (5,8) ^b	0 (0,0)	0,008
Radiais			
Enantema em Mosaico Pontilhado (hemorrágica)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Erosões Planas	40 (23,1) ^b	10 (8,0)	<0,001
Erosões Elevadas	10 (5,8) ^b	3 (2,4)	0,031
Nodularidade Difusa no Corpo	3 (1,7)	0 (0,0)	0,250
Nodularidade Difusa no Corpo e Antro	18 (10,4) ^b	7 (5,6)	0,001
Atrofia no Antro	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Atrofia no Corpo e Antro	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Metaplasia Gástrica Antral	0 (0,0)	0 (0,0)	-

[†]Valor de p obtido por meio da aplicação do teste McNemar.

^bValores estatisticamente significativos obtidos após análise de resíduo.

EDA – Endoscopia digestiva alta.

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

Tabela 3. Valores estatísticos do HpSA em relação à histologia.

	% (IC 95%)
Sensibilidade	79,0 (68,9 – 89,2)
Especificidade	72,1 (63,7 – 80,4)
Acurácia	74,6 (68,1 – 81,1)
Valor preditivo positivo	61,3 (50,6 – 71,9)
Valor preditivo negativo	86,0 (79,0 – 93,1)

Fonte: Dados da pesquisa, 2019

É relevante salientar que esse estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de um estudo retrospectivo, alguns registros médicos estavam com dados faltantes e não foram preenchidos de forma padronizada. O HpSA nem sempre foi realizado no mesmo intervalo de tempo desde o fim do tratamento em todos os pacientes, variando de 3 a 16 semanas, com uma média de 4,7

semanas; apesar disso, o momento ideal para medir o HpSA para julgar se a erradicação foi bem-sucedida ainda não foi determinado na literatura. Existem evidências de que a sensibilidade e a especificidade podem diminuir em 20,4% e 2,3%, respectivamente, se o HpSA for medido em 6 semanas ou 6 meses, o que corrobora o fato de que o diagnóstico é comprometido caso o exame demore para ser realizado¹³⁻¹⁵. Por outro lado, se o teste de antígeno nas fezes for realizado em menos de quatro semanas após o término do tratamento com antibióticos, não são alcançados diagnósticos confiáveis da erradicação de *H. pylori*, aumentando a taxa de falsos positivos para infecção¹³⁻¹⁵.

Outro ponto importante é que a amostra de fezes pode ser armazenada de 2 a 8°C por até 3 dias ou indefinidamente a -20°C antes do teste. Portanto, as amostras de fezes descongeladas devem ser enviadas ao laboratório dentro de 1 dia, caso contrário, a sensibilidade pode ser reduzida consideravelmente¹⁵. Também não foi possível determinar se os pacientes fizeram o tratamento corretamente, interromperam o uso de compostos de bismuto, IBPs e antibióticos dentro do prazo ideal antes do exame, e coletaram as amostras para o teste corretamente ou não, visto que podíamos confiar apenas no que estava escrito nos registros revisados. Talvez se tivéssemos um tamanho amostral maior os valores estatísticos seriam mais semelhantes aos de outros estudos, apesar dos diferentes métodos e desenhos.

Considerando a precisão de 74,6% deste estudo, o custo do teste do antígeno fecal é de R\$ 134,04 por diagnóstico correto, e o custo do diagnóstico por histologia é de pelo menos R\$ 400,00 por diagnóstico correto. Isso sugere que o teste do antígeno das fezes do *H. pylori* está associado a uma alta relação custo-efetividade para o diagnóstico da infecção por *H. pylori*.

CONCLUSÃO

A medição do HpSA foi útil para avaliar a erradicação e a avaliação apropriada do resultado do tratamento pode ser feita entre 4 e 6 semanas após o término da terapia. O HpSA é aceitável para prever a cura da infecção por *H. pylori* após o tratamento, embora subestime as taxas de cura. Em outras palavras, um teste negativo após o tratamento previu adequadamente a cura da infecção. Por outro lado, quase um terço dos testes foram falsos positivos, mostrando assim um baixo rendimento preditivo para infecção persistente.

Declaração de interesse. Os autores informam que não há conflitos de interesse. Os autores são os únicos responsáveis pelo conteúdo e redação do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Kodaira M, Escobar AMdU, Grisi S. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência. Revista de Saúde Pública. 2002; 36: p. 356-359.
2. Khalifehgholi M, Shamsipour F, Ajhdarkosh H, Daryani NE, Pourmand MR, Hosseini M, et al. Comparison of five diagnostic methods for *Helicobacter pylori*. Iranian journal of microbiology. 2013; 5(4): p. 396.
3. Thomson M. Commentary: *Helicobacter pylori*-the story so far. British Medical Journal. 1999; 319(7209): p. 541-541.
4. Patel SK, Pratap CB, Jain AK, Gulati AK, Nath G. Diagnosis of *Helicobacter pylori*: what should be the gold standard? World journal of gastroenterology. 2014; 20(36): p. 12847.
5. Asaka M, Kato M, Takahashi Si, Fukuda Y, Sugiyama T, Ota H, et al. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection in Japan: 2009 revised edition. World journal of gastroenterology. 2010; 15(1): p. 1-20.
6. Lopes AI, Vale F, Oleastro M. *Helicobacter pylori* infection-recent developments in diagnosis. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(28): p. 9299.
7. Garza-González E, Perez-Perez GI, Maldonado-Garza HJ, Bosques-Padilla FJ. A review of *Helicobacter pylori* diagnosis, treatment, and methods to detect eradication. World journal of gastroenterology: WJG. 2014; 20(6): p. 1438.
8. Lee JY, Kim N. Diagnosis of *Helicobacter pylori* by invasive test: histology. Annal of translational medicine. 2015; 3(1).
9. Choi J, Kim CH, Kim D, Chung SJ, Song JH, Kang JM, et al. Prospective evaluation of a new stool antigen test for the detection of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, rapid urease test, 13C-urea breath test, and serology. Journal of gastroenterology and hepatology. 2011; 26(6): p. 1053-1059.
10. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P and the Participants in the International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Classification and Grading of Gastritis. The updated Sydney System. Am J Surg Pathol 1996;20:1161-81.
11. Mohammad F, Theisen-Toupal JC, Arnaout R. Advantages and limitations of anticipating laboratory test results from regression- and tree-based rules derived from electronic health-record data. PLoS One. 2014;9(4):1-6.

12. Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(8):1808–25.
13. Vaira D, Malfertheiner P, Mégraud F, Axon ATR, Deltenre M, Gasbarrini G, et al. Noninvasive antigen-based assay for assessing *Helicobacter pylori* eradication: A European multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(4):925–9.
14. Pourakbari B, Ghazi M, Mahmoudi S, Mamishi S, Azhdarkosh H, Najafi M, et al. Diagnosis of *helicobacter pylori* infection by invasive and noninvasive tests. *Brazilian J Microbiol*. 2013;44(3):795–8.
15. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A systematic review. *Helicobacter*. 2004;9(4):347–68.