

Alexandre Cardoso Coelho

Helicobacter pylori.

Resistência à antibioterapia e
novas perspetivas de tratamento

Volume I

Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pela
Professora Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso e apresentada
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho de 2014



O aluno

(Alexandre Cardoso Coelho)

Orientadora

(Prof. Olga Maria Antunes Rodrigues Carvalho Cardoso)

Eu, Alexandre Cardoso Coelho, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n° 2009009536, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 3 de Julho de 2014.

(Alexandre Cardoso Coelho)

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à minha orientadora, a Professora Olga Cardoso, pelo apoio e compreensão prestado ao longo da elaboração desta monografia.

Abreviaturas

ADN – ácido desoxirribonucleico

Bab A – (*blood group antigen adhesion*) adesina de antígeno do grupo sanguíneo

BR-H2 – bloqueador receptor da histamina-2

Cag A – (*cytotoxin antigen associated*) citotoxina associada a antígeno

cag-PAI – (*cag pathogenicity island*) ilha de patogenicidade cag

DDD – dose diária definida

EIA – (*enzyme immunoassay*) ensaio imunoenzimático

HMG CoA redutase – hidroxil-3-metil-gluteril-CoA redutase 3

IBP – inibidor da bomba de prótons

IgG – imunoglobulina G

IMC – índice de massa corporal

MTC – medicina tradicional chinesa

PCR – *polymerase chain reaction*

rRNA – ácido ribonucleico ribossomal

RUT – (*rapid urease test*) teste rápido da urease

SAT – (*stool antigen test*) teste de antígenos em fezes

SMGL – (*surface mucous gel layer*) camada em gel da superfície do muco gástrico

UBT – (*urea breath test*) teste de sopro da ureia

VacA – (*vacuolating cytotoxin A*) citotoxina vacuolizante A

Resumo

Helicobacter pylori é uma bactéria que infecta a mucosa gástrica humana, tratando-se de um importante agente patogênico presente numa grande parte da população mundial. A infecção causada apresenta relação com o desenvolvimento de patologias como a úlcera péptica e o carcinoma gástrico. A sua deteção na mucosa gástrica é feita com base em diferentes métodos laboratoriais, que variam em termos de sensibilidade, especificidade, preço e acessibilidade.

Ao longo do tempo, a erradicação de *H. pylori* tem-se tornado cada vez mais difícil, devido ao aumento das taxas de resistência da bactéria aos antibióticos utilizados, como a claritromicina, levando ao desenvolvimento de novos esquemas terapêuticos. O aumento da resistência à terapia antibacteriana para a erradicação de *H. pylori* foi relacionado com o consumo prévio de antibióticos para outras patologias.

Devido a este aumento constante na falência da terapêutica antibacteriana, novos tratamentos têm sido desenvolvidos para erradicar *H. pylori*.

Abstract

Helicobacter pylori is a bacterium that infects the human gastric mucosa, and it is an important pathogen present in a large proportion of the human population. The infection is correlated with the development of diseases such as peptic ulcer and gastric carcinoma. The detection in the gastric mucosa is based on various methods, which vary in terms of sensitivity, specificity, cost and accessibility.

Over time, the eradication of *H. pylori* has become increasingly difficult due to the increased rates of bacterial resistance to the antibiotics used, such as clarithromycin, leading to the development of new therapeutic regimens. The increased resistance to antibacterial therapy for the eradication of *H. pylori* is associated with prior use of antibiotics for other diseases.

Because of the constant increase in the failure of antibacterial therapy, new treatments have been developed to eradicate *H. pylori*.

Índice

1. Introdução	1
2. Perspetiva Histórica	1
3. Morfologia	2
4. Infecção e Resposta do Hospedeiro	2
5. Formas de Transmissão	4
6. Epidemiologia	4
7. Métodos de Diagnóstico da infecção por <i>H. pylori</i>	5
7.1 Métodos Invasivos	
7.1.1. Histologia	5
7.1.2. Cultura	6
7.1.3. PCR	7
7.1.4. Teste Rápido da Urease	7
7.2. Métodos Não Invasivos	
7.2.1. Serologia	8
7.3. Testes usados na deteção da erradicação de <i>H. pylori</i>	
7.3.1. Teste sopro da Ureia	8
7.3.2. Teste de antigénios em Fezes	9
8. Terapêutica antibacteriana	9
8.1. Tratamento de primeira linha em populações com baixa resistência à Claritromicina	10
8.2. Tratamento de primeira linha em populações com elevada resistência à Claritromicina	11
8.3. Tratamento de segunda linha em populações com baixa resistência à Claritromicina	11
8.4. Tratamento de segunda linha em populações com elevada resistência à Claritromicina	11
8.5. Tratamento de terceira linha	12
9. Resistência à Terapêutica Antibacteriana	12
9.1. Consequências da Resistência à terapêutica	14
10. Novas Perspetivas de Tratamento	14
11. Conclusão	18
12. Referências Bibliográficas	19

I. Introdução

Descoberto há menos 40 anos, *H. pylori* foi relacionado com o desenvolvimento de várias patologias gástricas, como a úlcera gástrica e o carcinoma gástrico, revelando uma prevalência de infeção mundial. Apesar desta prevalência ser superior nos países em desenvolvimento, os países desenvolvidos travam, também, uma difícil batalha no tratamento da infeção por esta bactéria.^[1]

Devido à importância patológica que representa, a sua erradicação é recomendada em alguns casos. Contudo, o aumento constante da resistência antibacteriana aos antibióticos prescritos leva muitas vezes a uma terapêutica de erradicação ineficaz.^[1] Deste modo, têm sido desenvolvidos novos métodos de tratamento farmacológicos e não farmacológicos na tentativa de aumentar as taxas de sucesso no tratamento da infeção por *H. pylori*.^[2]

Assim, o objetivo desta monografia é o de mostrar os variados esquemas antibacterianos, mostrar como e porquê está a ocorrer a resistência aos antibióticos utilizados e quais as perspectivas de tratamentos futuros na infeção por *H. pylori*.

2. Perspetiva Histórica

“Desde a primeira cultura de Helicobacter pylori há 20 anos atrás, o diagnóstico e tratamento de doenças do trato gastroduodenal superior mudaram dramaticamente. A úlcera péptica é agora encarada como uma doença infecciosa, no qual a eliminação do agente causativo cura a condição.”^[3]

Em 1984, Warren e Marshall publicaram um artigo onde evidenciaram a presença de uma nova bactéria espiralada presente em praticamente todos os pacientes que analisaram com gastrite crónica ativa e úlcera.^[4] Na altura classificado como uma nova espécie dentro do género *Campylobacter* (*Campylobacter pyloridis*), *H. pylori* foi reclassificado em 1989 no género *Helicobacter*.

3. Morfologia

H. pylori é um bacilo de gram negativo em forma de “s”, microaerófilico, apresentando-se na forma bacilar ou cocóide, sendo a primeira forma predominante durante a infecção e colonização da mucosa gástrica. Tem cerca de 0,5-0,9µm de largura e 2-4µm de comprimento, e apresenta múltiplos flagelos com bainha, que lhe permite grande mobilidade no meio gástrico.^[5] (Figura 1)

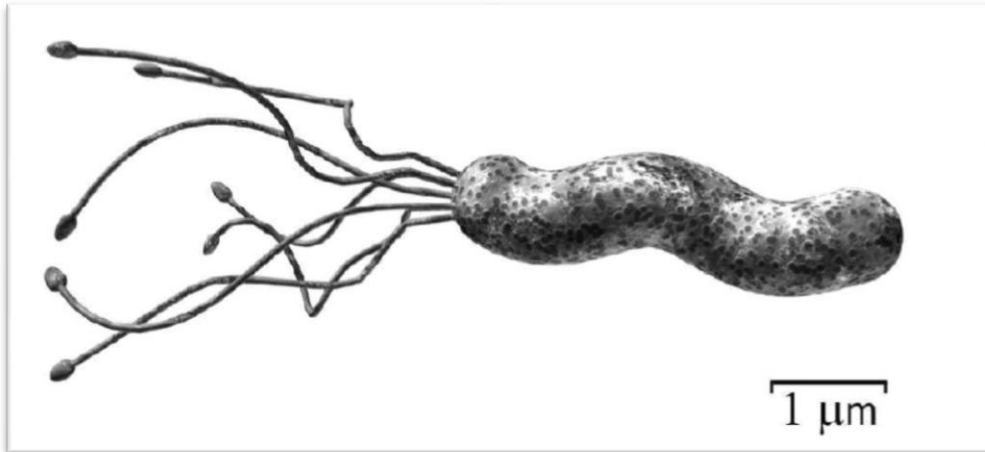


Figura 1 *Helicobacter pylori*, imagem tridimensional. [Adaptado de Marshall B (2002)^[6]

4. Infecção e Resposta do Hospedeiro

A colonização por *H. pylori* não é considerada uma doença, mas trata-se de uma condição que afeta o risco relativo ao desenvolvimento de várias patologias do trato gastrointestinal superior e, possivelmente, do trato hepatobiliar.^[7] Deste modo, o diagnóstico de *H. pylori* não possui relevância por si mas deve ser efetuado de modo a descobrir-se uma possível enfermidade subjacente, como a úlcera péptica, ou na prevenção de doenças, como em pacientes com história familiar de cancro gástrico.^[7]

Embora a colonização por *H. pylori* induza gastrite em todos os infetados, apenas uma minoria desenvolve sinais clínicos desta colonização.^[8] Estima-se que os pacientes infetados por *H. pylori* tenham 10-20% de risco de desenvolver úlcera gástrica e 1 a 2% de risco de desenvolver cancro gástrico distal ao longo da vida.^[8,9]

Apesar da mucosa gástrica estar bem protegida contra infecções bacterianas, *H. pylori* está bem adaptado a sobreviver neste nicho ecológico, pois desenvolveu características únicas, como: a capacidade de penetrar e orientar-se no muco gástrico, fixação às células epiteliais e a evasão ao sistema imune. Como resultado, a colonização e transmissão são persistentes.^[3] Além disto, o genoma de *H. pylori* está em constante mudança durante uma

colonização crônica mista, através da importação de pequenos pedaços de ADN de outras estirpes de *H. pylori*.^[3]

A produção de urease e a mobilidade são essenciais à infecção primária. A produção de urease leva à hidrólise da ureia em dióxido de carbono e amoníaco, aumentando o pH gástrico e permitindo a sobrevivência de *H. pylori* neste meio ácido.^[10] A fixação da bactéria às células epiteliais dá-se através da adesina de antigénio do grupo sanguíneo, BabA, a qual se liga ao antigénio do grupo sanguíneo Lewis B.^[11]

Alguns fatores de virulência são sintetizados por uma ilha de patogenicidade do seu genoma chamada ilha de patogenicidade cag (cag-PAI), a qual sintetiza a citotoxina associada a antigénio, CagA, responsável pelas alterações morfológicas nas células dos hospedeiros.^[3] Não é o caso da citotoxina vacuolizante A (VacA), a qual é sintetizada por uma parte diferente do genoma. Esta exotoxina liga-se à membrana das células epiteliais, permitindo ao *H. pylori* extrair nutrientes das células. Esta exotoxina liga-se, também, às mitocôndrias das células epiteliais, levando à libertação do citocromo c e provocando apoptose.^[3] Foi comprovado que diferentes variantes do gene que expressam a VacA estão associadas a uma maior patogenicidade da bactéria.^[3]

H. pylori provoca uma inflamação gástrica contínua, levando a uma resposta inflamatória que consiste no recrutamento de neutrófilos, seguida de linfócitos T e B, macrófagos, acompanhada com a lesão do epitélio celular.^[12]

O epitélio gástrico de pessoas infetadas por *H. pylori* apresenta níveis elevados de interleucina-1b, interleucina-2, interleucina-6, interleucina-8 e fator de necrose tumoral, associada a uma resposta sistémica e humoral aguda.^[3] Esta resposta imune não leva a uma erradicação da infecção mas sim a aumento do dano tecidular, devido à produção de autoanticorpos direcionados à bomba H⁺/K⁺/ATPase das células parietais.^[3]

O dano celular pode resultar da atividade de espécies reativas de oxigénio e azoto produzidas pela ativação de neutrófilos.^[13] Os polimorfismos do gene da interleucina-1b levam ao desenvolvimento de gastrite no corpo do estômago (associada a uma redução da produção de ácido), atrofia gástrica e adenocarcinoma gástrico. Na ausência destes polimorfismos, a gastrite mediada por *H. pylori* desenvolve-se normalmente no antro do estômago, com secreção normal a elevada de ácido.^[14]

O padrão e distribuição da gastrite estão fortemente associados ao risco de desenvolver úlceras gástricas e duodenais, atrofia da mucosa, carcinoma e linfoma gástrico.^[15]

5. Formas de transmissão

A transmissão dá-se, principalmente, por contacto oral-oral ou fecal-oral. A existência de condições sanitárias precárias, a contaminação dos recursos hídricos, a falta de uma higiene básica e de uma dieta apropriada, associados a comunidades superlotadas, desempenham fatores determinantes na transmissão da infeção.^[16]

6. Epidemiologia

A infeção por *H. pylori* apresenta grandes variações geográficas, observando-se 80% de infeção em populações pertencentes aos países em desenvolvimento.^[17]

A prevalência de *H. pylori* em países desenvolvidos mantêm-se na generalidade abaixo dos 40% e é consideravelmente mais baixa em crianças e adolescentes do que em adultos.^[18] A mesma variação de prevalência pode ser verificada comparando zonas mais urbanas e populações rurais. A principal razão para estas variações envolve diferenças socioeconómicas entre populações.^[16]

A Organização Global de Gastroenterologia refere que diferentes estirpes de *H. pylori*, associadas a fatores do hospedeiro e fatores ambientais, originam diferentes índices de infeção a nível global. A idade, etnicidade, género, posição geográfica e socioeconómica são fatores influentes na incidência e prevalência da infeção.^[16] (Figura 2)

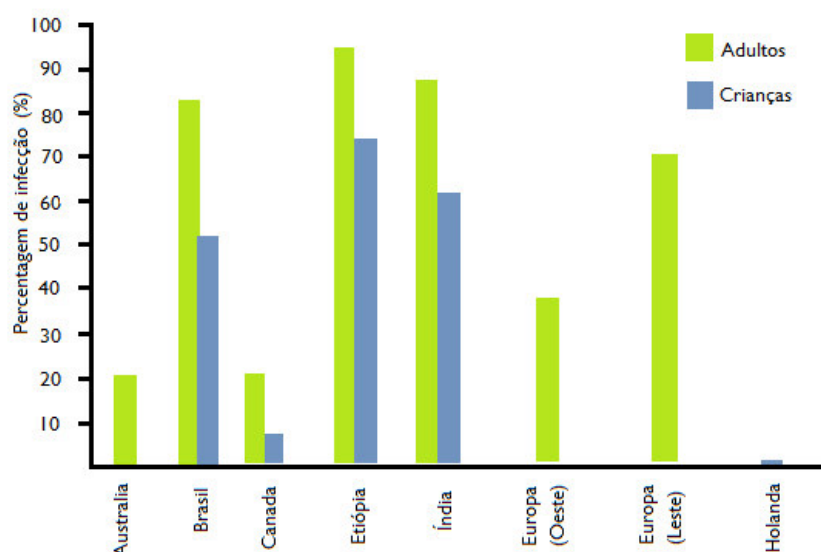


Figura 2 Percentagem de infeção por *Helicobacter pylori* em vários países [Adaptado de Hunt, R. H. et al (2010)^[15]]

Apesar da incidência a nível global da infeção por *H. pylori*, verificou-se nos países desenvolvidos, a partir da Segunda Guerra Mundial, uma diminuição da prevalência da infeção. Isto deveu-se à redução dos fatores de risco para a mesma: as famílias tornaram-se mais reduzidas, as condições de higiene melhoraram, prevenindo a contaminação da água e dos solos.^[19]

7. Métodos de diagnóstico da infeção por *H. pylori*

Existem vários métodos disponíveis para avaliar a presença de *H. pylori*, cada um deles possuindo as suas vantagens, desvantagens e limitações. Estes podem ser categorizados como invasivos ou não invasivos, dependendo da necessidade de fazer ou não uma endoscopia.^[1]

Os métodos invasivos existentes incluem a avaliação histológica, cultura, *polymerase chain reaction* (PCR) e teste rápido da urease (RUT), os quais são aplicados em amostras recolhidas por endoscopia. Os métodos não invasivos incluem o teste sopro da ureia (UBT), serologia e teste de antigénio de fezes (SAT).^[1]

Os testes podem também ser classificados de acordo com o seu uso antes ou após o tratamento de erradicação de *H. pylori*.^[1]

7.1. Métodos invasivos

7.1.1. Histologia

A histologia é um método *standard* de diagnóstico para infeção por *H. pylori*, a qual permite obter informação relativa ao estado da mucosa gástrica (presença e severidade de inflamação, metaplasia intestinal, atrofia glandular, displasia e neoplasia).^[1] Devido à distribuição desigual de *H. pylori* na mucosa gástrica, as amostras devem ser obtidas em diferentes áreas do estômago.^[1]

Apesar de se tratar de um método desconfortável e demorado, a endoscopia é necessária para a recolha de amostras, as quais devem existir em número suficiente para não ocorrer uma sobrestimação da presença de *H. pylori*, podendo originar falsos negativos.^[1]

A sensibilidade e especificidade da histologia para diagnóstico variam de 53% a 90%, dependendo da experiência do analista e densidade de colonização.^[1]

7.1.2. Cultura

Para a cultura de *H. pylori* é necessário que sejam utilizados estirpes recentemente obtidos da mucosa gástrica. É necessário ter em consideração a possível presença de bactérias comensais na amostra, especialmente em pacientes com fraca produção de suco gástrico.^[1] Apesar de a cultura poder ser realizada com amostras de suco gástrico, apenas em amostras recolhidas por biópsia a sensibilidade se apresenta elevada.^[1]

A cultura apresenta uma sensibilidade maior que 90% e uma especificidade de 100% quando realizada sobre condições ótimas.^[1] A mesma pode ser efetuada em vários meios de cultura seletivos (gelose Pylori, gelose Skirrow, entre outras), os quais contenham antibióticos específicos que inibam o crescimento de bactérias comensais, e meios de cultura não seletivos (como a gelose de sangue).^[1]

As culturas devem ser incubadas em atmosfera microaerofílica que mimetize o ambiente estomacal (85% N₂, 10% CO₂, 5% O₂) e a 35-37 °C. O tempo de cultura deve ser no mínimo de 7 dias para se poder considerar um resultado de negativo.^[1] Um resultado positivo da infeção por *H. pylori* é confirmado pelas características morfológicas da cultura e um resultado positivo no teste da catalase, oxidase e reação de hidrólise da ureia pela urease.^[1]

A cultura é o método de deteção de *H. pylori* mais específico disponível, apesar dos resultados dependerem da experiência do analista e da qualidade e método de transporte da amostra.^[1] Durante muitos anos, a cultura era utilizada apenas como método de diagnóstico na investigação e em estudos epidemiológicos. Na prática clínica, a cultura é maioritariamente utilizada para avaliar a sensibilidade de *H. pylori* a antibióticos após dois tratamentos falhados com fármacos antibacterianos.^[1] Tendo em consideração o aumento da falha dos tratamentos de erradicação de primeira linha, devido ao aumento de resistência a antibióticos como a claritromicina e o metronidazol, a cultura bacteriana pode tratar-se de um método indispensável para a monitorização destas resistências e na gestão da eficácia das terapêuticas instituídas.^[1]

7.1.3. PCR

A técnica de PCR permite a identificação de *H. pylori* em amostras que contenham uma quantidade reduzida de bactérias, sendo o método de diagnóstico existente mais rápido e que permite a identificação de diversos genótipos bacterianos. O teste pode ser realizado em amostras obtidas tanto por métodos invasivos como não invasivos (suco e conteúdo gástrico, saliva, fezes, etc). A técnica de PCR permite a avaliação de amostras que já não podem ser utilizadas em cultura devido a transporte prolongado ou a possíveis contaminações.^[1]

Contudo, a técnica de PCR deteta segmentos de ADN de bactérias mortas, podendo levar a falsos positivos após o tratamento com antibióticos.^[1]

Quando realizada em amostras de biópsia gástrica, os testes moleculares como a PCR tem-se mostrado útil em detetar estirpes resistentes à claritromicina, atribuível a mutações no gene 23S rRNA.^[1]

7.1.4. Teste rápido da urease (RUT)

O teste rápido da urease usa a capacidade de *H. pylori* em hidrolisar grandes quantidades de ureia em amoníaco e dióxido de carbono como forma de diagnóstico de infeção.^[1]

As amostras obtidas através de endoscopia são colocadas num meio contendo ureia e um indicador de pH. Caso a urease esteja presente, a ureia é hidrolisada em dióxido de carbono e amoníaco, o qual faz aumentar o pH do meio, alterando a cor do indicador de pH. Os resultados do teste são observados em alguns minutos ou até 24h, dependendo do número de bactérias presentes na biópsia. As vantagens do teste rápido da urease são a sua rapidez, acessibilidade, baixo custo e ser altamente específico.^[1]

Apesar de algumas bactérias da orofaringe serem produtoras de urease, esta é degradada rapidamente no meio ácido do estômago. Contudo, existe a possibilidade da ocorrência de falsos negativos com o uso do RUT por diminuição da atividade da urease devido ao consumo recente de antibióticos, compostos de bismuto ou Inibidores da Bomba de Protões.^[1] A sensibilidade do RUT pode ser afetado pela quantidade de bactérias presente, sendo necessárias um mínimo de 10000 células para um resultado positivo.^[1]

7.2. Métodos não invasivos

7.2.1. Serologia

O imunoensaio enzimático (EIA) é o teste serológico mais usado na detecção de anticorpos contra *H. pylori*. A maioria dos EIA baseiam-se na detecção da IgG, com valores de sensibilidade e especificidade que variam dos 60% aos 100%.^[1] Existem fatores que devem ser tidos em conta na avaliação da qualidade da serologia para a detecção de uma infecção ativa por *H. pylori*, nomeadamente a prevalência da infecção, variações geográficas e características da população em estudo - sendo necessário uma validação local do método.^[1]

A estirpe de *H. pylori* infetante é crucial no desenvolvimento ou não de doença.^[1] Deste modo, a serologia pode utilizar como marcadores fatores de virulência, como as proteínas VacA e CagA (as quais estão associados a um aumento da patogenicidade da bactéria).^[1]

Os testes serológicos são facilmente acessíveis e de baixo custo. No entanto, esta larga acessibilidade pode levar a que laboratórios pouco experientes no diagnóstico de *H. pylori* façam uma má interpretação dos resultados.^[1] Para além disso, após erradicação com terapia antimicrobiana, continuam a ser detetados anticorpos no hospedeiro. Em contrapartida, o uso de antibióticos e Inibores da Bomba de Protões não afetam os resultados do teste.^[1] A serologia mostra-se um bom método na identificação de pacientes com resultados negativos e como substituto do teste do sopro de ureia (UBT).^[1]

7.3. Testes usados na detecção da erradicação de *H. pylori*

7.3.1. Teste de sopro da Ureia (UBT)

O teste de sopro da ureia baseia-se na habilidade de *H. pylori*, se estiver presente no meio gástrico, em transformar ureia marcada com ¹³C- ou ¹⁴C radioativo em dióxido de carbono e amoníaco. O CO₂ marcado radioactivamente difunde-se no sangue e é excretado pelos pulmões, o qual pode ser detetado no ar expirado.^[1] As vantagens deste teste são a sua simplicidade e a utilização de métodos não invasivos, podendo ser usado em crianças e grávidas. Apesar disto, o aparelho utilizado na detecção é dispendioso e é necessário que o laboratório responsável pela análise possua licenças para o uso e armazenamento de compostos radioativos.^[1]

A sensibilidade e especificidade do UBT ultrapassa os 90%^[1]. Contudo, este teste pode levar a falsos negativos se o paciente for submetido a terapia com antibióticos ou IBP. Deste modo, o UBT é realizado 4 a 6 semanas após tratamento antibacteriano como método de deteção da erradicação de *H. pylori*.^[1]

7.3.2. Teste de antígenos em Fezes (STA)

O teste de antígenos em fezes utiliza um ensaio imunoenzimático para detetar a presença de antígenos específicos contra *H. pylori* em amostras de fezes. Este método apresenta-se útil no diagnóstico de uma infeção ativa e na confirmação da efetividade de um tratamento de erradicação. Os resultados do STA podem ser afetados por doenças do trato digestivo, tratamento com IBP ou na presença de úlcera hemorrágica.^[1]

Encontram-se disponíveis testes monoclonais e policlonais de STA, usados no diagnóstico e na validação da erradicação após tratamento, sendo o teste monoclonal o mais sensível.^[1] O teste STA monoclonal e o UBT são os únicos testes não invasivos recomendados para a deteção do sucesso ou falha na erradicação de *H. pylori*, como de acordo com as linhas directrizes europeias.^[1]

8. Terapêutica antibacteriana

Existem muitos esquemas de tratamento para a infeção por *H. pylori*. Contudo, nenhum tratamento ótimo está definido e não existe nenhum contendo um antibiótico em exclusivo que consiga erradicar a bactéria.^[1] Do ponto de vista da prática clínica, a combinação de vários antibióticos tem sido utilizada para erradicar a infeção. Dos antibióticos utilizados incluem-se a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, fluoroquinolonas, tinidazol, entre outros. Estes antibióticos são usados com frequência em combinação com Inibidores da Bomba de Prótons ou com sais de Bismuto. Várias combinações destes agentes têm-se mostrado eficazes com diferentes taxas de eficácia de erradicação e tolerabilidade.^[1]

No I Maastricht Consensus Report recomendou-se que os regimes de tratamento devem chegar a uma taxa de erradicação superior a 80% e propôs-se um esquema para ser feita a avaliação do resultado final da eficácia do tratamento^[2]: a classificação A, “Excelente”, para taxas de erradicação entre 95-100%, B, “Boa”, para taxas de erradicação entre 90-95%,

C, “Suficiente”, entre 85-90%, D, “Fraca”, entre 81-84% e F, “Inaceitável”, para taxas de erradicação inferiores a 80%.^[20]

A eficácia da maioria das terapêuticas têm sido comprometida pelo rápido aumento da resistência aos antibióticos por parte de várias estirpes de *H. pylori* e pela fraca aderência do tratamento por parte dos doentes. Em muitas áreas, a eficácia baixou para níveis inaceitáveis, inferiores a 80%.^[1]

Sabendo que a resistência aos antibióticos é o principal fator na falência da erradicação de *H. pylori*, Megraud et al confirmaram que os índices de resistência variam entre países na Europa e que esta resistência está relacionada com o uso prévio de antibióticos, como a claritromicina e o metronidazol, no tratamento de infeções respiratórias e gastrointestinais.^[21] (Ver 9. Resistência à terapêutica)

O tratamento da infeção deve ser feito com base na divisão das populações em dois grupos: populações com baixa e elevada resistência à claritromicina.^[1] Para estes grupos, o valor associado a uma baixa resistência tem de ser inferior a 20%.^[22]

8.1. Tratamento de primeira linha em populações com baixa resistência à Claritromicina

Como definido pelo IV Maastricht Consensus Report, realizado em 2007, nestas regiões, a terapêutica tripla IBP-claritromicina-amoxicilina (ou metronidazol, em caso de alergia à penicilina) continua a ser recomendada. A combinação de IBP-claritromicina-metronidazol é mais bem-sucedida do que a combinação IBP-claritromicina-amoxicilina (97% vs. 88%).^[22] O aumento da dose do IBP de uma toma diária para duas aumenta a eficácia da terapia tripla, pois foi comprovado que metabolizadores rápidos de IBP (devido a polimorfismos do citocromo P450 2C19) têm menores taxas de erradicação.^[22]

A duração do tratamento deve ser tida em atenção, pois foi verificado que um tratamento de 14 dias, comparando com um de 7 dias, leva a taxas de erradicação 5-6% superiores. Apesar do aumento de custos do uso de uma terapêutica de 14 dias, não houve diferenças significativas na percentagem de efeitos secundários contabilizados.^[22]

Se o doente for fumador^[23] ou possuir um Índice de Massa Corporal acima do recomendado^[24], é necessário ter estes fatores em consideração, pois podem diminuir a eficácia da terapêutica.

8.2. Tratamento de primeira linha em populações com elevada resistência à Claritromicina

O IV Maastricht Consensus Report estabelece nestas populações uma terapia quádrupla, a qual inclui um IBP, sais de bismuto, metronidazol e tetraciclina, durante 10 a 14 dias.^[22]

Apesar da boa tolerância e aderência ao tratamento, esta terapia não está disponível em todas as áreas, sendo assim necessário prescrever a terapia sequencial. Esta terapia funciona através da administração de um IBP e amoxicilina durante 5 dias, seguido de um IBP e claritromicina/metronidazol durante 5 dias.^[22] Apesar deste tratamento conter claritromicina, a resistência a este antibiótico consegue ser superada em 75% das estirpes resistentes.^[22]

A terapia quádrupla sem sais de bismuto (chamada de terapia concomitante) também se apresenta uma boa opção. Esta baseia-se na administração de um IBP e de três antibióticos, metronidazol, claritromicina e amoxicilina, durante 10 dias.^[22]

8.3. Tratamento de segunda linha em populações com baixa resistência à Claritromicina

Como segunda linha de tratamento não devem ser usadas terapêuticas contendo Claritromicina, pois é provável que tenha havido a seleção de uma estirpe resistente à claritromicina.^[22] Assim, a terapêutica a instituir deve ser uma terapia quádrupla contendo sais de bismuto ou IBP-amoxicilina/levofloxacina. Contudo, o uso da levofloxacina tem sido questionado devido ao aumento da resistência a este antibiótico, devendo-se considerar a execução de testes de suscetibilidade.^[22]

8.4. Tratamento de segunda linha em populações com elevada resistência à Claritromicina

Após a falência da terapia quádrupla contendo bismuto ou das terapias instituídas como primeira linha de tratamento, é recomendada uma terapêutica contendo um IBP e levofloxacina.^[22]

8.5. Tratamento de terceira linha

Após a falência de duas terapêuticas nas populações com elevada e baixa resistência à claritromicina, não devem ser prescritos mais antibióticos. Em vez disso, quando possível, devem ser recolhidas amostras por biópsia gástrica para se fazer cultura e testar a suscetibilidade da bactéria aos antibióticos.^[22]

As terapias de “resgate” obtiveram bons resultados nestes casos. Uma destas terapias consiste no uso de rifabutina, amoxicilina e ciprofloxacina durante 14 dias. Apesar da eficácia desta terapia, foi verificada a ocorrência de efeitos secundários graves.^[22]

9. Resistência à Terapêutica Antibacteriana

Um estudo realizado na Europa evidenciou que o uso prévio de antibióticos estava relacionado com o aumento das resistências de *H. pylori* à terapêutica antibacteriana.^[21]

Em adultos, a taxa de resistência de *H. pylori* à claritromicina foi de 17,5%, 14,1% para a levofloxacina e 34,9% para o metronidazol. A resistência aos outros antibióticos testados (amoxicilina, rifabutina e tetraciclina) estava abaixo dos 1%. Comparativamente ao grupo de adultos analisado, a taxa de resistência à claritromicina mostrou-se superior em crianças (>30%) mas o oposto verificou-se para o metronidazol (25,7%) e levofloxacina (2,5%).^[21]

Foram recolhidas 1893 amostras de *H. pylori* de populações dos países da Europa Ocidental, Central e do Leste. Cerca de metade das estirpes analisadas não apresentavam quaisquer resistências aos fármacos utilizados (51,2%), 36,8% apresentavam resistência a uma classe de antibióticos, 12,0% a duas classes, 2% a três classes e apenas três estirpes analisadas apresentavam resistência a 4 classes de antibióticos.^[21] Foi observado que a taxa de resistência à claritromicina foi menor para os países do Norte da Europa (<10%) do que nos países do Sul (>20%), excepto para a Espanha e Alemanha.^[21]

Os dados do consumo prévio de antibióticos (macrólidos e quinolonas) foram recolhidos em 17 países europeus no ano de 2005. Portugal encontrava-se em terceiro lugar dos países europeus analisados com um maior número de Doses Diárias Definidas (DDD) de macrólidos por 1000 habitantes, e, em primeiro na utilização de quinolonas em DDD por 1000 habitantes.^[21] (Figura 3 e 4)

Helicobacter pylori: Resistência à antibioterapia e novas perspectivas de tratamento

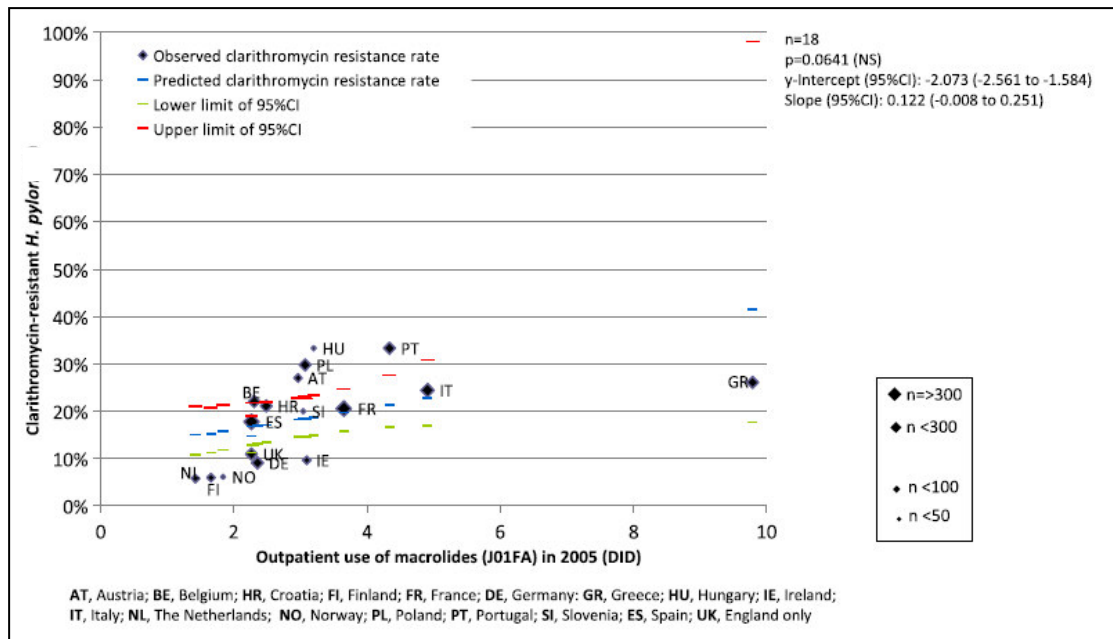


Figura 3 Correlação entre o uso de macrólidos (em DDD por 1000 habitantes) em 2005 e a proporção de resistência do *H. pylori* à claritromicina. [Adaptado de Megraud, F. et al (2013)^[21]]

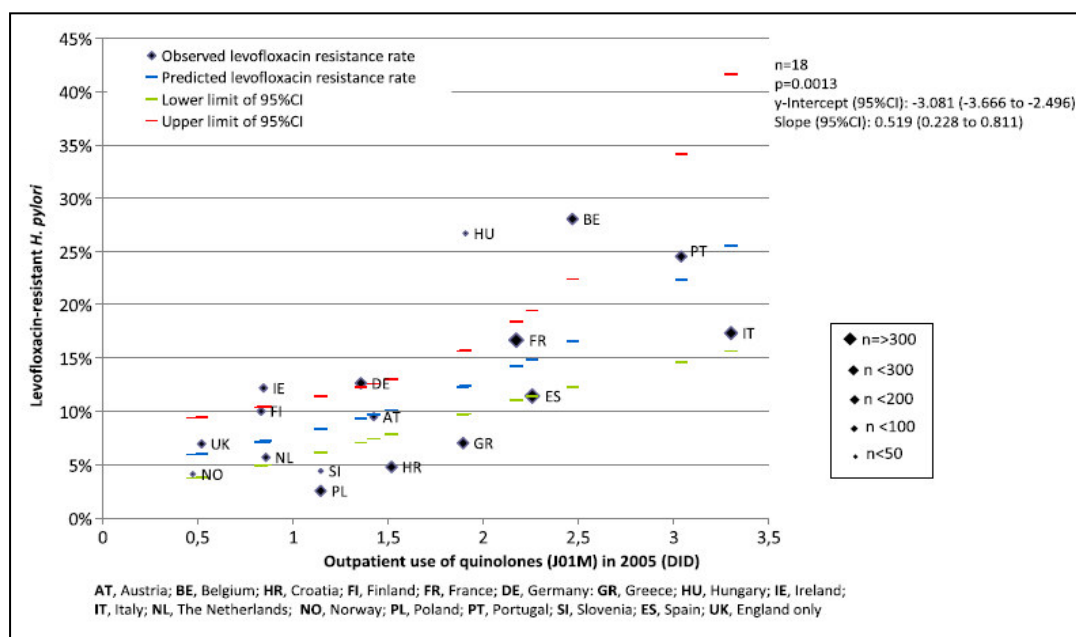


Figura 4 Correlação entre o uso de quinolonas (em DDD por 1000 habitantes) em 2005 e a proporção de resistência do *H. pylori* à levofloxacina [Adaptado de Megraud, F. et al (2013)^[21]]

O estudo permitiu concluir que está a ocorrer um aumento constante da resistência de *H. pylori* à claritromicina (17,5%) em comparação com um estudo semelhante realizado em 1998 (9,8%) e a emergência rápida de resistência à levofloxacina (14,1%).^[21] Este crescimento podia ter sido antecipado dadas as bases genéticas desta resistência, nomeadamente, mutações pontuais no gene 23S rRNA que são transmitidas verticalmente, e o carácter infeccioso duradouro de *H. pylori* quando não tratado.^[21]

O índice de resistência ao metronidazol (34,9%) manteve-se constante ao longo dos anos, sem grandes variações entre os países analisados.^[21]

9.1. Consequências da Resistência

Este aumento da resistência à claritromicina leva a uma diminuição da eficácia da terapêutica de primeira linha (IBP-amoxicilina-claritromicina) em 70%. Denota-se, assim, a necessidade da realização de testes de suscetibilidade antes do uso deste antibiótico em regiões com valores de resistência superiores a 15-20%, onde agora se incluem a maioria dos países da Europa Central e do Sul. A eficácia deste tratamento nestes países passou de 90% para 60/70%. O uso da levofloxacina como substituto da claritromicina nestes casos pode não ser justificado, uma vez que o rápido aumento da resistência às quinolonas poderá brevemente alcançar o valor da resistência à claritromicina.^[21]

Os países que apresentavam um menor consumo de macrólidos e quinolonas (como exemplos, a Holanda, Noruega e Finlândia) foram os mesmos a revelaram menores índices de resistência à claritromicina e levofloxacina.^[21]

Na Holanda, um estudo mostrou que a prevalência da resistência primária à claritromicina entre 1997 e 2002 foi menor que 1%, mostrando uma tendência decrescente ao longo do tempo.^[25] Um outro estudo realizado numa diferente região holandesa mostrou valores de resistência à claritromicina de 5%, justificados pela presença de um maior número de pacientes de origem Mediterrânica.^[26] O índice de venda de antibióticos na Holanda é o mais baixo da Europa. Países como a França, Itália e Grécia possuem índices de venda quatro vezes superiores, os quais podem explicar os valores mais elevados de resistência à claritromicina nesses países.^[25]

10. Novas perspectivas de tratamento

Os antibióticos são os principais agentes utilizados na terapia da infeção por *H. pylori*. Contudo, o desenvolvimento de resistências limitou a sua aplicação. A sua administração perturba a microflora natural do intestino, causando efeitos secundários, como diarreia. Deste modo, terapias alternativas ou adjuvantes à terapêutica antibacteriana têm sido desenvolvidas no tratamento da infeção por *H. pylori*.^[2]

Fitomedicina

O uso da Medicina Tradicional Chinesa (MTC) tem-se demonstrado eficaz no tratamento de várias doenças infecciosas. A taxa de eficácia da MTC na erradicação de *H. pylori* foi de 72%. Apesar disto, o papel da MTC no tratamento de *H. pylori* continua a necessitar de ser clarificado.^[2] Num estudo realizado em animais, foi demonstrado que uma combinação de catequinas e ácido siálico podem eficazmente prevenir a infeção por *H. pylori* e aumentar o grau de erradicação.^[2]

Probióticos

Os probióticos são microrganismos vivos que são administrados oralmente e conferem um benefício para a saúde do hospedeiro.^[2] O uso de *Saccharomyces boulardii* ou *Lactobacillus rhamnosus* GG em combinação com a terapia antibacteriana levou a uma redução da incidência da diarreia associada ao uso de antibióticos, mas não apresentou qualquer melhoria na erradicação de *H. pylori*.^[2] Em contraste com o uso das preparações de probióticos na forma de cápsulas/saquetas, o uso de probióticos com base em leite fermentado mostraram um aumento da erradicação de *H. pylori* em 5-15%, provavelmente por conterem componentes adicionais, como a lactoferrina e o glicomacropéptido, que actuam como agentes bacteriostáticos.^[2]

Estatinas

Os inibidores da HMG-CoA redutase possuem vários efeitos pleiotrópicos, influenciando vários traços do fenótipo não relacionados.^[27] Tendo isto em consideração, foi realizado um estudo onde a sinvastatina ou um placebo foram adicionados à terapia tripla *standard* (Amoxicilina-Clarithromicina-IBP). Houve uma taxa de erradicação de 86% no grupo que utilizou a sinvastatina, a qual se limitou a 69% no grupo exposto ao placebo, mostrando que o uso de estatinas pode melhorar a eficácia do tratamento antibacteriano. Contudo, apenas foi analisado um pequeno número de pacientes. Tornando-se, deste modo, necessário que sejam efetuados mais estudos^[27] que aprofundem estas observações.^[27]

Bloqueadores dos Recetores da Histamina-2 (BR-H2)

Em 2011 foi realizado um estudo retrospectivo, o qual era composto por um grupo que recebeu um pré-tratamento com um bloqueador dos recetores da histamina-2 (ranitidina) antes do uso da terapia tripla *standard* e outro após.^[28] Os resultados mostraram uma taxa de erradicação de 81,6% no grupo de pré-tratamento e de 77,6% nos que

utilizaram a ranitidina após tratamento. Em conclusão, este estudo retrospectivo indicou que o tratamento com um BR-H2 não influenciou significativamente a eficácia na erradicação de *H. pylori*, sendo necessário estudos prospectivos adicionais para confirmar estas conclusões e que evidenciem um benefício económico e na qualidade de vida dos pacientes.^[28]

Aspirina

Um estudo realizado na Turquia avaliou se pacientes que usam aspirina durante longos períodos conseguem melhores taxas de erradicação de *H. pylori* do que pacientes não expostos a este fármaco quando utilizada a terapia tripla *standard*. Os resultados mostraram uma taxa de erradicação de 83% no grupo de pacientes que usam a aspirina e de 53% nos não expostos.^[29] Apesar da diferença ser estatisticamente relevante, foi utilizada uma amostra reduzida de pacientes e os valores de erradicação nos não expostos foi muito abaixo dos valores estabelecidos, o que sugere a necessidade da execução de estudos de larga escala para confirmar estes resultados.^[27]

Vitaminas

A Vitamina C e E são potentes antioxidantes que reduzem o dano causado por espécies reativas de oxigénio na mucosa gástrica.^[27] Um outro estudo realizado na Turquia avaliou se o uso de suplementos vitamínicos como adjuvantes na terapia tripla *standard* melhorava a taxa de erradicação de *H. pylori*. O grupo exposto aos suplementos vitamínicos teve uma taxa de erradicação de 63,8%, a qual foi significativamente inferior no grupo de não expostos (42,5%).^[27] Estes resultados, apesar de promissores, são descritivos de uma pequena amostra de pacientes, na qual foi observada uma baixa taxa de erradicação em ambos os grupos, sendo necessário estudos adicionais que confirmem as descobertas.^[27]

Pronase

Baseado no conceito de que *H. pylori* coloniza não só a superfície apical das células da superfície da mucosa gástrica mas também a camada em gel da superfície do muco gástrico (SMGL), a pronase (uma enzima proteolítica capaz de degradar a SMGL) foi utilizada em combinação com a terapia tripla *standard* para avaliar um possível aumento na erradicação de *H. pylori*.^[27] Neste estudo, o grupo exposto às 18000 unidades de tirosina de pronase três vezes por dia revelou uma taxa de erradicação de 94%, enquanto a do grupo não exposto limitou-se a 76,5%.^[27] Um outro estudo utilizou 18000 unidades de tirosina de pronase duas vezes ao dia, revelando uma taxa de erradicação de 96% nos expostos.^[26] Contudo, não foi

utilizado um grupo de controlo, sendo necessário uma maior validação para a confirmação dos resultados observados.^[27]

Imunoterapia

A partir da imunização oral passiva com anticorpos bovinos em estudos animais na prevenção e erradicação de *H. pylori*, foi realizada uma imunoterapia equivalente em humanos.^[27] Neste estudo, proteínas do soro de leite coalhado de vacas imunizadas com *H. pylori* foram administradas a indivíduos infetados com a bactéria. Contudo, a imunoterapia mostrou-se ineficaz na redução da colonização por *H. pylori*.^[27]

Vacinação

A partir dos resultados promissores de vacinas experimentais em ensaios de eficácia pré-clínicos, foram desenvolvidos poucos ensaios clínicos que utilizassem vacinas à base de urease, administradas seja com proteínas recombinantes purificadas e adjuvantes da mucosa ou com vetores de *Salmonella*.^[27] Apesar da eficácia demonstrada ter sido limitada, a vacina mostrou bons perfis de imunogenicidade e segurança na primeira fase do ensaio. Contudo, devido à falta de apoio financeiro do sector industrial, não se esperam mais ensaios clínicos para o futuro próximo.^[27]

Adesão ao Tratamento

A adesão ao tratamento mostra-se um fator importante para prever a taxa de erradicação de *H. pylori*.^[27] Um estudo avaliou a associação entre a adesão ao tratamento prescrito e as taxas de erradicação, concluindo que os pacientes que tomaram correta e atempadamente mais de 60% da medicação prescrita conseguiam taxas de erradicação em 96% dos casos.^[27] Para aumentar a adesão à terapêutica, um outro estudo demonstrou que o aconselhamento e acompanhamento farmacêutico levam a uma melhor adesão à terapêutica, associada ao uso de um calendário para a toma da medicação e um dispensador de comprimidos individualizado, concluindo que desta forma 90% dos pacientes conseguiam tomar corretamente a medicação.^[27]

II. Conclusão

Tendo em consideração a prevalência global da infeção e a patogenicidade para o desenvolvimento de várias enfermidades gástricas, conclui-se que a erradicação de *H. pylori* mostra-se ainda muito difícil. A maioria da população mundial está exposta aos fatores que determinam a infeção, devido ao sobre-populamento e fracas condições de higiene.^[16] Deste modo, apesar de decrescente nos países desenvolvidos, a prevalência da infeção nos países em desenvolvimento irá manter-se.^[19]

Ainda não existe uma terapêutica antibacteriana 100% eficaz. Os esquemas terapêuticos mais utilizados na prática clínica são os definidos pelo IV Maastricht Consensus Report, os quais utilizam terapêuticas antibacterianas com base no índice de resistência de *H. pylori* à claritromicina em cada população. Os esquemas consistem numa série de combinações de antibióticos e inibidores da bomba de prótons administrados numa sequência de tentativa/falha de erradicação.^[22] Mostra-se, assim, necessário ter em consideração as taxas de resistência aos antibióticos antes do início de uma terapêutica farmacológica numa dada região, de modo a diminuir-se a incidência das mesmas, o tempo e custo dos tratamentos, tal como os efeitos secundários associados para os pacientes.^[22]

A gestão do consumo de antibióticos é um fator determinante no prognóstico para a erradicação de *H. pylori*, sendo necessário ter este parâmetro em consideração aquando a prescrição de uma terapêutica. O consumo abusivo de antibióticos em determinados países para outras patologias leva a um decréscimo acentuado no sucesso da erradicação, mostrando que países que fazem uma boa gestão no consumo de antibacterianos conseguem melhores taxas de sucesso quando a terapêutica farmacológica é instituída.^[21,25] Os profissionais de saúde devem incentivar os pacientes a cumprirem a terapêutica para que deste modo consigam obter os melhores resultados com a medicação instituída.^[27]

Os tratamentos alternativos à terapêutica farmacológica com antibióticos mostram-se, nalguns casos, promissores. Contudo, a maioria carece de estudos alargados e com uma amostra mais representativa para que se conclua um benefício no tratamento da infeção por *H. pylori*.^[2,27] Ainda assim, é necessário ter em consideração que *H. pylori* é uma bactéria infeciosa com prevalência mundial e que a maioria dos países onde a infeção é quase transversal em toda a população, nomeadamente, os países em desenvolvimento, carecem dos recursos financeiros para fazer a prevenção e instituírem as terapêuticas necessárias à erradicação.

12. Referências Bibliográficas

- 1 - Garza-González, E. et al, *A review of Helicobacter pylori diagnosis, treatment, and methods to detect eradication*, World J Gastroenterol., 2014. 20(6): p. 1438-1449.
- 2 - Yang, J. et al, *Treatment of Helicobacter pylori infection: Current status and future concepts*, World J Gastroenterol, 2014. 20(18): p. 5283-5293.
- 3 - Suerbaum, S. and P. Michetti, *Helicobacter pylori infection*, N Engl J Med, 2002. 347(15): p. 1175-86.
- 4 - Marshall, B.J. and J. R. Warren, *Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration*, Lancet, 1984. 16;1(8390): p. 1311-5
- 5 - Owen, R. J, *Helicobacter - species classification and Identification*, Br Med Bull, 1998. 54(1): p. 17-30.
- 6 - Marshall B, *Helicobacter pylori: 20 years on*, Clinic Med. 2002 Mar-Apr;2(2):147-52.
- 7 - Kusters, J. G. et al., *Pathogenesis of Helicobacter Infection*, Clin Microbiol Rev, 2006. 19(3): p. 449-490.
- 8 - Kuipers, E.J., *Exploring the link between Helicobacter and gastric cancer*, Aliment Pharmacol Ther, 1999. 13 Supl. 1: p. 3-11.
- 9 - Kuipers, E. J. et al, *The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease*, Aliment Pharmacol Ther, 1995. 9 Supl. 2: p. 59-69.
- 10 - Mobley, H. T. L, *Helicobacter pylori urease*, Horiz Sientif Press, 2001. p. 155-70.
- 11 - Amieva, M. R. and E. M. El-Omar, *Host-bacterial interactions in Helicobacter pylori infection*, Gastroenterol, 2008. 134(1): p. 306-23.
- 12 - Goodwin, C. S. et al, *Campylobacter pyloridis, gastritis and peptic ulceration*, J Clin Pathol, 1986. 39: p. 353-65.
- 13 - Zhang, Q. B. et al, . *Association of cytotoxin production and neutrophil activation by strains of Helicobacter pylori isolated from patients with peptic ulceration and chronic gastritis*, Gut, 1996. 38: p. 841-5.
- 14 - El-Omar, E. M. et al, *Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer*, Nature, 2000.
- 15 - Dixon, M. F., *Pathology of gastritis and peptic ulceration*, ASM Press, 2001. p. 459-69.
- 16 - Hunt, R. H. et al, *Helicobacter pylori in developing countries*, World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2010, disponível em: www.worldgastroenterology.org/assets/downloads/en/pdf/guidelines/11_helicobacter_pylori_developing_countries_en.pdf > [acedido em 29-05-2014]
- 17 - Perez-Perez, G. I. et al, *Epidemiology of Helicobacter pylori infection*, Helicobacter, 2004. 9 Supl. 1: p. 1-6.

- 18 - Pounder, R. E., *The prevalence of Helicobacter pylori infection in different countries*, Aliment Pharmacol Ther, 1995. 9 Supl. 2: p. 33-9.
- 19 - Blaser, M. J. et al, *Does Helicobacter pylori protect against asthma and allergy?*, Gut, 2008. 57(5): p. 561-567.
- 20 - Graham, D. Y. et al, *A report card to grade Helicobacter pylori therapy*, Helicobacter, 2007. 12(4): p. 275-8.
- 21 - Megraud, F. et al, *Helicobacter pylori resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption*, Gut, 2013. 62(1): p. 34-42.
- 22 - Maltfertheiner, P. et al, *Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht IV/ Florence Consensus Report*, Gut, 2012. 61: p. 646-664.
- 23 - Suzuki, T. et al, *Smoking increases the treatment failure for Helicobacter pylori eradication*, Am J Med, 2006. 119: p. 217-24.
- 24 - Abdullahi, M. et al, *The eradication of Helicobacter pylori is affected by body mass index (BMI)*, Obes Surg, 2008. 18: p. 1450-4.
- 25 - Janssen, M. J. R. et al, *Helicobacter pylori antibiotic resistance in a Dutch region: trends over time*, Neth J Med, 2006. 64(6): p. 191-5.
- 26 - Loffeld, R.J. and C. A. Fijen, *Antibiotic resistance of Helicobacter pylori: a cross-sectional study in consecutive patients, and relation to ethnicity*, Clin Microbiol Infect, 2003. 9: p. 600.
- 27 - Bang, C. S. and G. H. Baik, *Attempts to enhance the eradication rate of Helicobacter pylori infection*, World J Gastroenterol, 2014. 20(18): p. 5252-5262.
- 28 - Tokoro, C. et al, *Influence of pretreatment with H2 receptor antagonists on the cure rates of Helicobacter pylori eradication*, Med Sci Monit, 2011. 17(5): p. 235-240.
- 29 - Gokturk, H. S. et al, *Does long-term aspirin use have any effect on Helicobacter pylori eradication?*, Am J Med Sci, 2011. 342(1): p. 15-9.