

Resistência antimicrobiana da *Helicobacter pylori*

Dhini Tairini Borsatto¹, Leticia Gabrielly Deluque da Silva¹, Thame Caparroz Antunes Alves de Moraes¹, Eduardo Rodrigues Alves Junior², Cristiane Coimbra de Paula²

Resumo: A *Helicobacter pylori* com o passar dos anos tornou-se uma bactéria de grande relevância clínica, um patógeno capaz de infectar grande parte da população mundial. Esta bactéria é encontrada na mucosa gástrica, e está relacionada a algumas patologias, tais como: adenocarcinoma gástrico, úlcera gástrica, úlcera duodenal, linfoma e o principal que é a gastrite. Essa bactéria, tem apresentado resistência a alguns antibióticos, sendo assim trazendo grandes desafios para os clínicos. Diante disto o objetivo do presente estudo é entender através da literatura atual internacional a resistência da bactéria *Helicobacter pylori* aos antibióticos já registrados. O estudo foi obtido após revisão literária sobre artigos que mostram o efeito adverso dos antibióticos na bactéria *Helicobacter pylori*. As taxas de eficácia para eliminação da *Helicobacter pylori* tem diminuído, pois a resistência aos antibióticos, principalmente a levofloxacina e claritromicina, tem se tornado o principal fator para falência do tratamento. Os antibióticos que apresentaram grandes sensibilidade são amoxicilina e tetraciclina onde as cepas de *Helicobacter pylori* não conseguiram desenvolver certa resistência.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*, Infecção bacteriana, úlcera péptica

Abstract: *Helicobacter pylori* over the years has become a bacterium of great clinical relevance, becoming a pathogen capable of infecting a large part of the world population. This bacterium is found in the gastric mucosa, and is related to some pathology, such as: gastric adenocarcinoma, gastric ulcer, duodenal ulcer, lymphoma and the main one is gastritis. This bacterium has been resistant to some antibiotics, thus posing great challenges for clinicians. In view of this the objective of the present study is to verify in the current international literature the resistance of the bacterium *Helicobacter pylori* to the already registered antibiotics. The study was obtained after

¹Graduandas do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Várzea Grande – MT

²Professor Co- orientador: Prof. Me do Centro Universitário de Várzea Grande – MT

²Professor Orientador: Prof. do Centro Universitário de Várzea Grande – MT

a literature review on articles that show the adverse effect of antibiotics on *Helicobacter pylori* bacteria. The efficacy rates of *Helicobacter pylori* elimination have declined, as resistance to antibiotics, especially levofloxacin and clarithromycin has become the main factor for treatment failure. The antibiotics that showed great sensitivity are amoxicillin and tetracycline where the strains of *Helicobacter pylori* failed to develop some resistance.

Key words: *Helicobacter pylori*, Bacterial infection, peptic ulcer

INTRODUÇÃO

O *Helicobacter pylori* é uma bactéria de forma espiralada, gram negativa, móvel e micro aeróbia reconhecida como uma das principais causas de gastrite, úlcera, câncer gástrico e linfomas gástricos, são considerados a causa de infecção crônica mais frequente em humanos. Estima-se que cerca de 60% da população global estejam acometidos por esse microrganismo (KODAIRA, 2002, GODOY,2007).

Esta bactéria coloniza a mucosa gástrica humana, um ambiente bastante hostil, e se não for erradicada, estabelece infecções crônicas que frequentemente duram uma vida inteira, apesar das respostas inflamatórias e imunológicas desenvolvidas pelo hospedeiro. A infecção por *H. pylori* causa alterações estruturais e funcionais na mucosa gastroduodenal. Todas as pessoas infectadas desenvolvem uma inflamação gástrica crônica que geralmente é assintomática, enquanto em algumas pessoas causa úlcera péptica, ulcera duodenal, linfoma gástrico e pode chegar até um adenocarcinoma gástrico (BLASER, 1999, PICOLI,2012)

A infecção pelo *Helicobacter pylori* pode ocorrer em qualquer faixa etária, porém, é mais acometida durante a infância, sendo essa a fase de maior vulnerabilidade para infecção pela bactéria. Pressupõe que a propagação ocorra de pessoa para pessoa pelas vias oral-oral ou fecal-oral (GRAHAM, 2000, PICOLI,2012).

A transmissão ocorre por duas formas, oral-oral que é o contato com a saliva de uma pessoa infectada ou por vomito infectado. A outra forma de transmissão é a via fecal-oral que neste caso a bactéria seria ingerida acidentalmente pela ingestão de fezes, água ou alimentos contaminados (BLASER, 1997, ROSA,2015).

Uma vez no estômago, a *Helicobacter pylori* se multiplica e provoca uma inflamação crônica na parede do órgão, inflamação essa conhecida como gastrite. A bactéria enfraquece a camada protetora de muco do estômago e do

duodeno, permitindo que o ácido entre em contato com a parede sensível desse órgão (KODAIRA, 2002, FONSECA,2015).

A resistência bacteriana da *Helicobacter pylori*, pode ser de vários tipos, como resistência natural (ou primária), que é definida como a impossibilidade intrínseca do antibacteriano de erradicar a infecção, na maioria das vezes devido a um efeito de barreira, que impede a penetração do composto antibacteriano. Existe também a resistência adquirida, onde a bactéria vai iniciar sua suscetibilidade aos antibióticos, devido a mutações genéticas ou à infecção por plasmídeos. E ainda, resistência farmacológica que é aplicável especificamente a cepas de *H. pylori* que mostram suscetibilidade a um antibiótico *in vitro* e ainda são resistentes *in vivo*. A principal causa desta resistência é a dificuldade do antibiótico para atingir o foco da infecção em concentrações suficientes para atingir um efeito antibacteriano (MITCHELL, 1999, FONSECA,2015).

O mecanismo de ação dos antibióticos empregados na rotina clínica frente a *Helicobacter pylori* consiste em danificar o DNA ou inibir a síntese protéica e de parede celular. A amoxicilina compromete na síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana é altamente ativa contra o *H. pylori*. O metronidazol, pertence à classe dos nitroimidazólicos que é um derivado do metronidazol com atividade antiprotozoária, quando entra em contato na célula bacteriana é reduzido por enzimas, gerando produtos tóxicos, como a hidroxilamina, que atuam danificando o DNA. A resistência à claritromicina está associada às mutações na porção 23S do RNA ribossômico bacteriano. A tetraciclina impede a síntese proteica ao se ligarem a porção 30s do RNA ribossomal bloqueando a ligação do RNA transportador. A levofloxacina pertence à classe dos quinolônios que faz a inibição rápida da síntese do DNA. A claritromicina e o metronidazol são os dois agentes nos quais a resistência se desenvolve mais comumente. A resistência a amoxicilina, e a tetraciclina é atípico nas cepas de *H. pylori* (BLASER ,1999, FONSECA,2015).

Diante disto o objetivo deste trabalho é, entender através de pesquisas científica na literatura atual internacional a resistência da bactéria *H. pylori* aos antibióticos já registrados.

METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido através de dados secundários obtidos por uma revisão de literatura sobre relatos que mostravam efeitos adversos dos antibióticos sobre a bactéria que poderiam requerer maior atenção em casos do tratamento sintomático da doença. As bases de dados utilizadas foram Google Acadêmico e Scielo.

Amostragem

A amostragem foi realizada por meio de busca sistematizada, foram selecionados estudos de 1997 até o ano de 2018 que continham informações sobre efeitos adversos dos antibióticos que poderiam requerer maior atenção no tratamento sintomático da *Helicobacter pylori*. Os artigos analisados foram de língua inglesa, português e espanhol. A partir da busca realizada de acordo com os descritores, um total de 10 artigos foram encontrados apenas na plataforma scielo e google acadêmico para obter os gráficos.

Critérios de inclusão

Foram incluídos artigos científicos que tinham como tema central *Helicobacter pylori* ou que abordavam sobre resistência bacteriana. Estudos publicados entre o ano de 1997 até o ano de 2018.

Critério de exclusão

Foram excluídos artigos científicos que não tinham como tema central *Helicobacter pylori*, ou que não abordavam nada sobre a resistência bacteriana. Estudos publicados entre o ano de 1997 até o ano de 2018.

Análise do artigo selecionado

Os artigos selecionados foram analisados para constatar se havia algum dado relevante que pudesse auxiliar na farmacovigilância relacionada ao uso de antibióticos para essa bactéria.

Aspectos éticos e deontológicos

Para esse tipo de estudo não há necessidade de análise por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo o regramento estabelecido na Resolução CNS-MS nº 196 de 1996.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A bactéria *Helicobacter pylori* é o agente mais suscetível a infecção crônica nos seres humanos, o qual tem tropismo pela mucosa gástrica e a micro vilosidades gástricas das células epiteliais, onde podem contribuir na destruição das células gástricas, pela formação de uma citotoxina vacuolizante que são enzimas tóxicas. Este é o mecanismo pelo qual a bactéria gera diversos quadros patológicos, relacionados com doenças gástricas crônicas. A infância representa ser a fase da vida mais favorável para aquisição dessa infecção. A contaminação está particularmente pelo modo de vida precária, condições de moradia e higiene, e transmitido pela via oral-oral e fecal-oral. (BLASER, 1999).

Baseados nos artigos selecionados, há uma grande resistência aos antibióticos claritromicina e metronidazol, dois agentes que desenvolvem mais resistência (BLASER, 1999). Os antibióticos mais utilizados nas terapias são amoxicilinas e as tetraciclinas, sendo que as taxas de resistência são muito inferiores, considerando resistência rara nas cepas de *H. pylori* (GARCIA 2007).

Com base nos dez artigos selecionados apresentamos as proporções de resistência do *Helicobacter pylori* aos antibióticos pesquisados pelos autores.

Na pesquisa sucedeu porcentagem de antibióticos, resultados demonstrados em gráficos. Amoxicilina com 20% resistente e 80% sensível, Claritromicina com 60% resistente e 40 % sensível, Metronidazol 83% resistente e 17% sensível, Levofloxacina 33% resistente e 67% sensível, Tetraciclina 20% resistente e 80 % sensível.

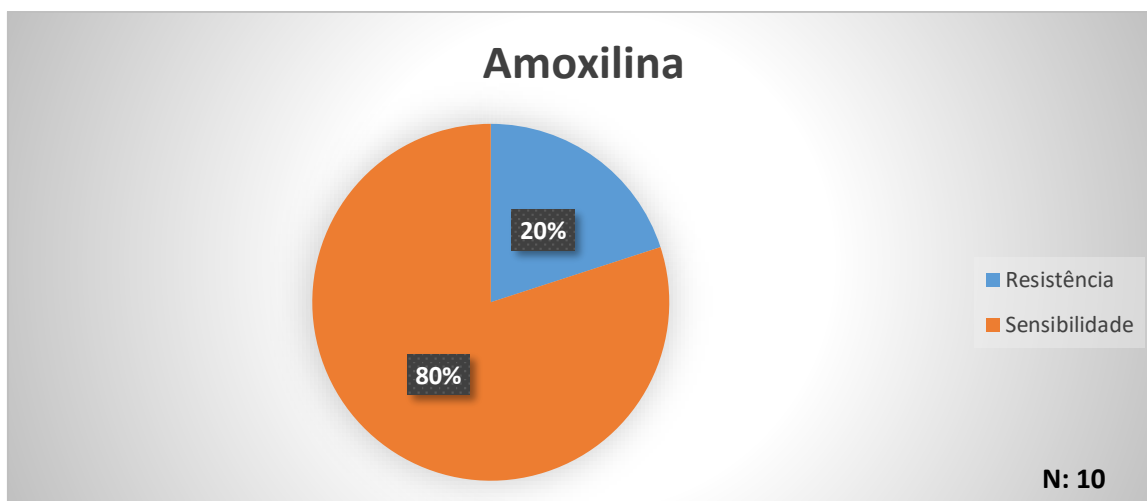


Gráfico1 Amoxilina

A amoxilina, uma penicilina semi-sintética que afeta na síntese dos peptidoglicanos da parede celular bacteriana é altamente ativa contra o *H. pylori*. Por ser trivalente, torna-se lipofílica, o que auxilia sua penetração nas camadas mucosa e epitelial do estômago. Amoxilina funciona se ligando a Pinicillin-Binding Proteins, inibindo a síntese adequada do peptidoglicano, reproduzindo uma parede instável (ANVISA,1999).

O número dez no gráfico representa a quantidade de artigos que citaram a amoxilina sendo sensível ou resistente a bactéria *H. pylori*.

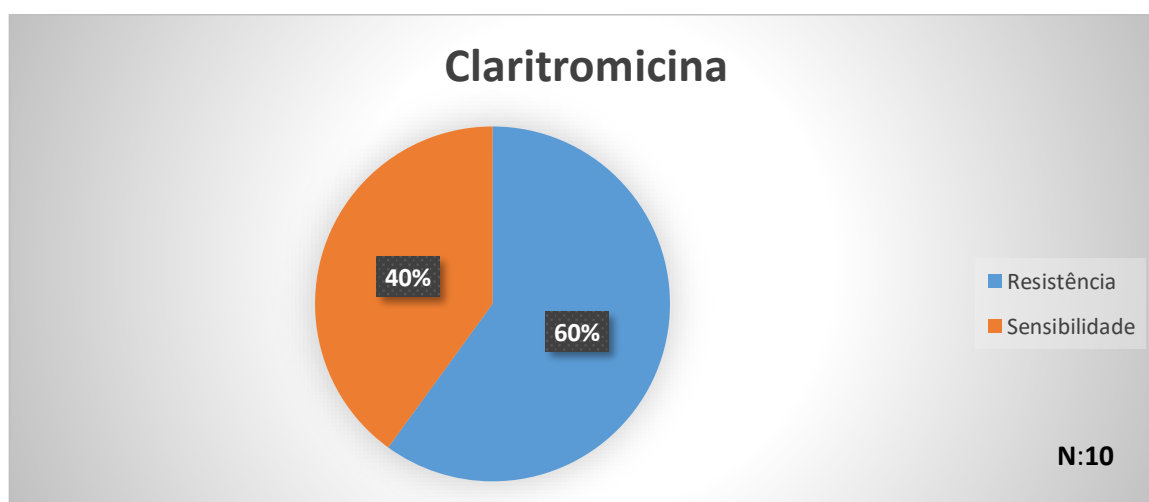


Gráfico2 Claritromicina

A claritromicina, é um macrolídeo antibacteriana análogo semi-sintetético, sua ação antibacteriana através de sua ligação às subunidades, da porção 50S ribossomos bacterianos dos fatores patológicos sensíveis, impedindo a que a futura síntese de proteína, exibe um amplo aspecto de ação *in vitro* contra bactérias anaeróbicas e aeróbicas, tanto gram-positiva quanto em gram-negativa, sendo muito

eficaz contra o *H. pylori*. Seu metabolismo primário, 14-hidroxiclaritromicina, tem alta função antimicrobiana, estando três vezes mais ativo que as drogas padrão (ANVISA, 1999).

O número dez no gráfico representa a quantidade de artigos que citaram o claritromicina sendo sensível ou resistente a bactéria *H. pylori*.

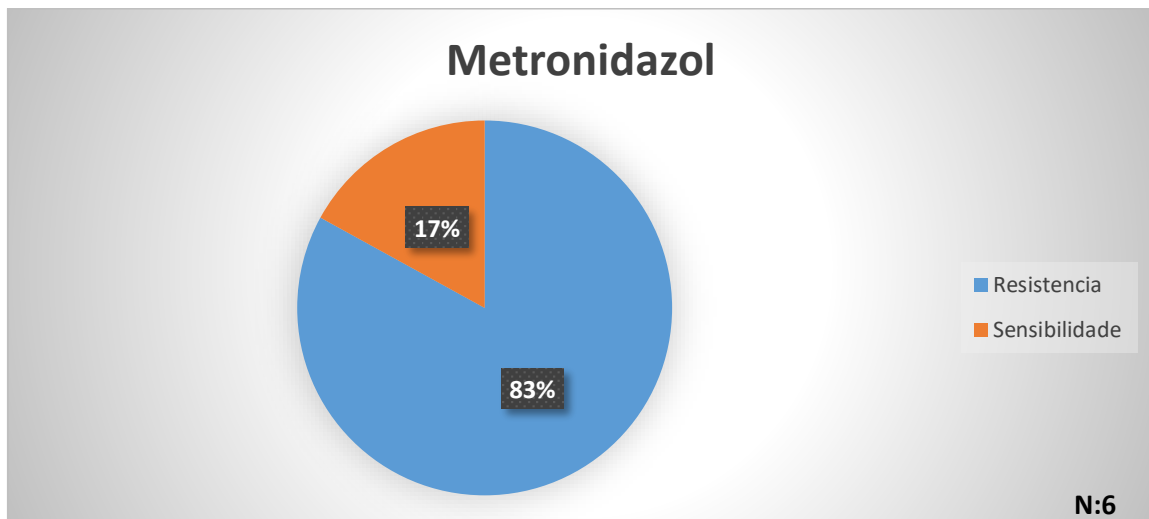


Gráfico3 Metronidazol.

O metronidazol, é um anti-infeccioso da família dos nitro-5-imidazóis, que apresenta aspecto de atividades antimicrobiana que abrange micro-organismo anaeróbios. Metronidazol consiste em um mecanismo de ação que inibem a síntese de ácidos desoxirribonucleicos e na destruição do DNA (ANVISA, 1999).

O número seis no gráfico representa a quantidade de artigos que citaram o metronidazol sendo sensível ou resistente a bactéria *H. pylori*.

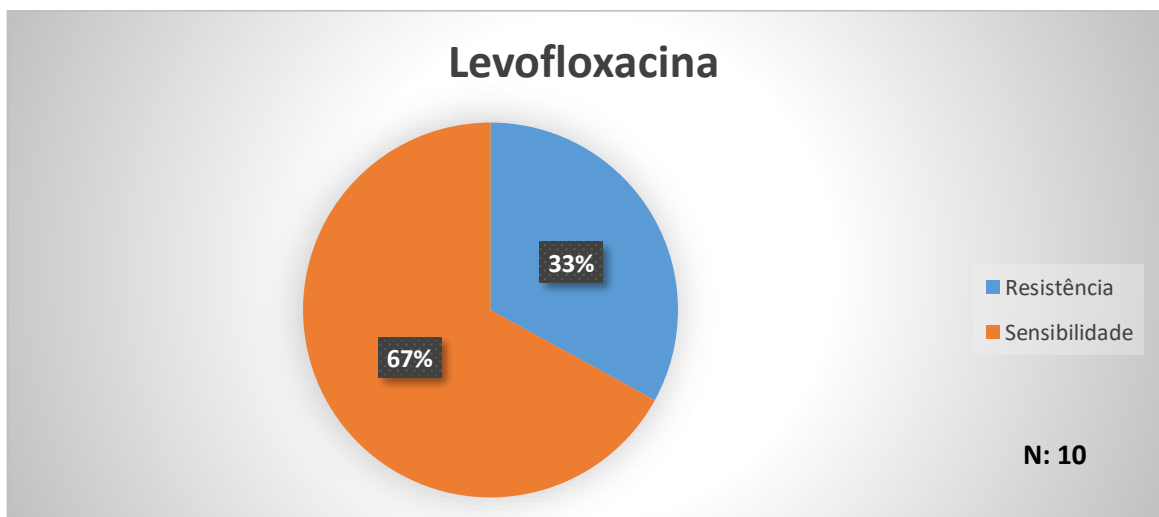


Gráfico 4 Levofloxacina.

A levofloxacina é um agente antibacteriano sintético, pertence à classe dos quinolônios que inibem rápida e especificamente a síntese do DNA bacteriano. Levofloxacina inibe a topoisomerase bacteriana IV e da DNA-girase, enzimas muito importante para a replicação, transcrição e recombinação do DNA (ANVISA, 2016). O número dez no gráfico representa a quantidade de artigos que citaram o levofloxacina sendo sensível ou resistente a bactéria *H. pylori*.

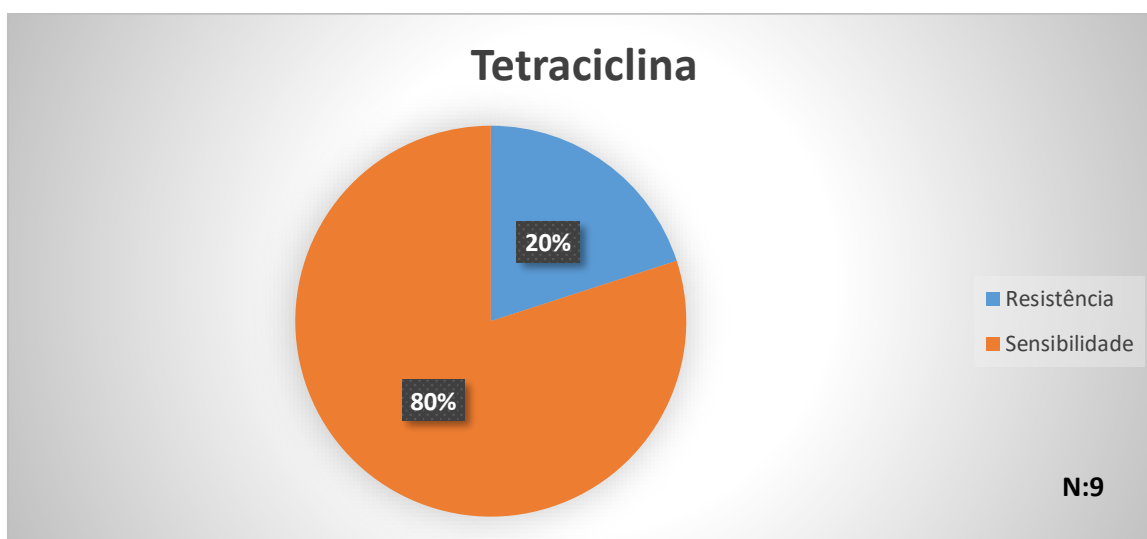


Gráfico5 Tetraciclina.

A tetraciclina atua ligando-se reversivelmente às subunidades ribossômicas 30S. Este processo faz o bloqueio do RNA-ribossômico, inibindo a síntese de polipeptídeos bacteriano. A absorção é prejudicada pelo leite e antiácidos, uma vez que ela pode combinar com os íons metálicos, cálcio, magnésio ou alumínio, facilitando a formação de quelantes inativos (ANVISA, 2015).

O número nove no gráfico representa a quantidade de artigos que citaram a tetraciclina sendo sensível ou resistente a bactéria *H. pylori*.

Doenças mais acometida por *Helicobacter pylori*.

A evolução clínica da infecção é muito variável e depende da interação de fatores do hospedeiro e da bactéria. A infecção pelo *Helicobacter pylori* está associada a várias doenças gastroduodenais, constituindo-se em um fator importantes, na etiopatogênese de infecções como gastrites e úlcera pépticas e gastroduodenais, também está associada ao adenocarcinoma e ao linfoma gástrico MALT (KODAIRA, 2002).

Adenocarcinoma gástrico é a segunda mais comum causa de morte por câncer no mundo e tem sido associado ao *H. pylori*, a infecção também está associada ao linfoma gástrico tipo MALT, sendo que quase todos os portadores deste linfoma apresentam a bactéria no estomago (KODAIRA, 2002).

A mais importante associação do *Helicobacter pylori* é com a doença úlcera gástrica e duodenal, a maioria dos pacientes ulcerosas é portador da bactéria e a cura da infecção reduz as taxas de recidiva ulcerosa e de complicações das úlceras (KODAIRA, 2002).

De acordo com o artigo de Felipe Mazzoleni a Gastrite crônica atinge cerca de 60% da população global, a úlcera duodenal 15%, Úlcera Gástrica 10%, Linfoma Malt 10% e Câncer Gástrico 5%. (KODAIRA, 2002).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A bactéria *Helicobacter pylori*, acomete grande parte da população mundial, sendo assim a maior prevalência em países desenvolvidos. *H.pylori*, de acordo as pesquisas vêm apresentando um agente etiológico causador de diversos tipos de doenças. A irradicação dessa bactéria, há muitos anos conhecida está se tornando um processo complicado e de longa duração, por conta da sua capacidade de adaptação em qualquer ambiente, e à taxa de resistência a alguns antibióticos. A bactéria *Helicobacter pylori*, acomete grande parte da população mundial, sendo assim a maior prevalência em países desenvolvidos. *H.pylori*, de acordo as pesquisas vêm apresentando um agente etiológico causador de diversos tipos de doenças. A irradicação dessa bactéria, a muitos anos conhecida está se tornando um processo complicado e de longa duração, por conta da sua capacidade de adaptação em qualquer ambiente, e à taxa de resistência a alguns antibióticos.

Os claritromicina e o metronidazol, são os dois agentes que desenvolveram maior resistência, amoxicilina e a tetraciclina apresentou maior sensibilidade de acordo com os estudos realizados. Antes de fazer o uso discriminado dos antibióticos é necessário realizar cultura da bactéria, para o paciente utilizar o antibiótico correto na dosagem necessária e assim evitar a resistência da bactéria.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Amoxicilina® Teuto Brasileiro S/A. Anápolis – GO. Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva CRF-GO no 2.659. Bula de Remédio www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=24553952017&pIdAnexo=10368261 agência nacional de vigilância sanitária, 1999, vinte e nove de novembro de Dois mil e Dezoito as dezesseis horas.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Claritromicina® EMS S/A. Farm. Resp.: Dr. Ronoel Caza de Dio CRF-SP nº 19.710. Bula de Remédio. Disponível em http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=491102015&pIdAnexo=2407528 agência nacional de vigilância sanitária, 1999. Vinte e nove de novembro de dois mil e dezoito.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Levofloxacina® Novartis Biociências S.A. São Paulo. Farm. Resp.: Flavia Regina Pegorer - CRF-SP nº 18.150. Bula de Remédio. Disponível em: www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=5439932017&pIdAnexo=5636321 agência nacional de vigilância sanitária, 2016_vinte e nove de novembro de Dois mil e Dezoito.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Tetracilin® Teuto Brasileiro S/A. Farm. Resp.: Andreia Cavalcante Silva CRF-GO no 2.659. Bula de Remédio. Disponível em www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10850542015&pIdAnexo=2997108 agência nacional de vigilância sanitária, 2015. Vinte e nove de novembro de dois mil e dezoito.

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Metronizadol® Patri-Donaduzzi&CIA LTDA: Toledo-PR. Farm.Respo.:Dr.Luiz Donaduzzi-CRF-PR 5842. Bula de Remédio, acessado dia vinte e nove de novembro de dois mil e dezoito.

ARAÚJO, Gabriela. Avaliação da atividade anti-helicobacter pylori e citotóxica in vitro de extratos orgânicos obtidos das folhas de *encholinum spectabile* . 2014. 64 p. Dissertação (Ciência Biologia)- Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, 2014. Dezesseis de outubro de dois mil e oito.

BLASER, Martins. S relações em mudança de *Helicobacter pylori* e seres humanos: implicações para a saúde e a doença . 1997. 64 p. The Journal of Infectious Diseases (Medicina)- Faculdade de Medicina de Wisconsin, Milwaukee, 1997. Dezesete de outubro de dois mil e oito.

BLASER, Martins. The Changing Relationships of *Helicobacter pylori* and Humans: Implications for Health and Disease Martin J. Blaser . 1998. 1523?1530, p. The Journal of Infectious Diseases (Medicina)- Escola de Medicina da Universidade de Vanderbilt e Serviço Médico, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Nashville, 1999. Dezesseis de outubro de dois mil e oito.

CUNHA. Cancro Gástrico e *Helicobacter pylori* . 2010. 27 f. Mestrado Integrado em Medicina (Medicina)- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do porto, Porto, 2010. Acessado dia nove de outubro de dois mil e oito.

DUNN. The Changing Relationships of *Helicobacter pylori* and Humans: Implications for Health and Disease Martin J. Blaser . 1997. 64 p. The Journal of Infectious Diseases (Medicina)- Faculdade de Medicina de Wisconsin, Milwaukee, 1999. Acessado dia nove de setembro de dois mil e dezoito.

FONSECA, Ana Lucia. Estômago, ambiente estéril não *Helicobacter pylori* . 2015. 29 p. Dissertação (Mestrado)- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2015. Acessado dia nove setembro de dois mil e dezoito.

GARCIA, et al. *Helicobacter pylori*: resistencia a los antibióticos . 2007. 14 f. Dissertação (Enfermagem)- Sociedad Española de Patología Digestiva, São Paulo, 2007. Acessado dia dez de setembro de dois mil e dezoito.

GODOY, Anita. Análise dos mecanismos moleculares de resistência de *Helicobacter pylori* à amoxicilina. . 2007. 145 f. Dissertação de Mestrado (Ciências Biológicas)- Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2007. Acessado dia dez de setembro de dois mil e dezoito.

GONZAGA et al, Infecção por *Helicobacter pylori* . 2013. 80 A 87 p. The Journal of Infectious Diseases (Medicina)- Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, MINAS, 1999. Acessado dia onze de setembro de dois mil e dezoito. GRAHAM, David. The Changing Relationships of *Helicobacter pylori* and Humans: Implications for Health and Disease Martin J. Blaser . 2000. 64 p. Artigo (Medicina)- Medicina de Baylor, EUA, 2000. Acessado dia onze de setembro de dois mil e dezoito.

KODAIRA,et al. Aspectos epidemiológicos do *Helicobacter pylori* na infância e adolescência . 2002. 14 f. Dissertação (Mestrado)- Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002. Acessado dia dezoito de outubro de dois mil e dezoito.

LUCIANA.analise e revisão de métodos ´para diagnostico da *Helicobacter pylori*. 2013. 15 f. Pós-Graduação (Pós-Graduação)- Centro de Pós-Graduação Oswaldo Cruz, São Paulo, 2013. Acessado dia vinte um de outubro de dois mil e dezoito.

MARTINS, Rita. *Helicobacter pylori*: Perspetivas do uso de compostos naturais no seu combate . 2015. 63 f. Dissertação (Faculdade de Ciências e Tecnologias)- universidade do algarve 2015. Acessado dia vinte um de outubro de dois mil e dezoito.

MAZZOLENI, LUIZ; MAZZOLENI, FELIPPE. Tratamento e retratamento do *Helicobacter pylori*. 2010. 153 à 164 p. Moreira Junior (Gastroenterologia Clínica d)- Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Rio Grande do Sul.,2010.Acessado dia dezoito de outubro de dois mil e dezoito.

MITCHELL: The epidemiology of *Helicobacter pylori*: Microbiol Immunol 1999, acessado dia dezesseis de outubro de dois mil e dezoito.

PICOLI, a erradicação da *Helicobacter pylori* na atualidade e o problema da resistência, 2012. 73 f. teste de doutorado (medicina)- a erradicação do *Helicobacter pylori* na atualidade e o problema da resistência, Universidade do porto, Porto, 2012. Acessado dia vinte de novembro de dois mil e dezoito.

PONTES.a erradicação do *Helicobacter pylori* na atualidade e o problema da resistência. 2014. 29 f. Dissertação (Mestrado Integrado de Medicina)- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do porto, Porto, 2013. Acessado dia nove de outubro de dois mil e dezoito.

ROSA, Francisco. A infecção por *Helicobacter pylori* em populações da angola . 2015. 172 f. Tese (Obtenção do grau de Doutor em Ciências da Vida)- Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa, Campoline, 2015. Acessado quinze de setembro de dois mil e oito. Acessado dia nove de outubro de dois mil e dezoito.

SILVA, Fernando. Reinfecção pelo *Helicobacter pylori* em pacientes brasileiro com úlcera péptica, em seguimento de 5 anos. . 2009. 50 f. Tese (Medicina)- Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009. Acessado onze de setembro de dois mil e dezoito.

SOUSA, infecção por *Helicobacter pylori* em populações de angola. 2013. 50 f. Dissertação (Mestrado)- Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, 2013. Acessado onze de setembro de dois mil e dezoito.