

**AValiação DO TRATAMENTO PARA A INFECÇÃO POR
HELICOBACTER PYLORI: uma revisão da literatura**

Felipe Augusto de Sousa Moraes¹

Giovana Alice Sampaio Soares

Lucas Luiz de Lima Silva

Mônica Santiago Barbosa²

RESUMO: *Helicobacter pylori* é uma bactéria Gram-negativa, pleomórfica e flagelada. Estima-se que o microrganismo infecte cerca de 50% da população global, o que a torna uma das infecções bacterianas mais comuns em todo o mundo. A infecção a longo prazo pode causar doenças como gastrite crônica, úlceras pépticas, linfomas gástricos e câncer gástricos. É descrito diversos esquemas para o tratamento da infecção com diferentes fármacos e tempo de duração. O objetivo do trabalho foi buscar na literatura os tratamentos utilizados para a erradicação de *H. pylori*. Trata-se de uma revisão da literatura, cujo o levantamento dos artigos científicos foi realizado nas bases de dados PubMed e Scielo nos últimos 10 anos. *H. pylori* tem apresentado um alto nível de resistência aos antibióticos atuais, necessitando de pesquisas para atualização sobre as terapias de erradicação. Alguns medicamentos já mostraram ter efeitos promissores na erradicação, podendo em um futuro próximo ser utilizados pela população.

PALAVRAS-CHAVE: *Helicobacter pylori*. Tratamento. Terapia. Antibióticos. Resistência.

1 INTRODUÇÃO

Helicobacter pylori (*H. pylori*) é uma bactéria Gram-negativa, pleomórfica (podendo se apresentar na forma bacilar, espiralada e cocóide) e microaerófila. O microrganismo apresenta flagelos o que confere certa mobilidade e auxilia a bactéria na penetração do tecido. Apresenta crescimento lento e necessita de meios complexo para o crescimento, o que dificulta seu isolamento e cultivo, sendo considerada fastidiosa (QUAGLIA; DAMBROSIO, 2018; YANG; LU; LIN, 2014).

A infecção por *H. pylori* apresenta distribuição cosmopolita e infecta cerca de metade da população mundial. A prevalência da infecção varia de acordo com a região geográfica e

¹ Bacharel em Biomedicina e Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Assistência e Avaliação em Saúde. E-mail: faugustomoraes@gmail.com.

² Doutorado em Ciências Biológicas e Professora Adjunta da Universidade Federal de Goiás.

atinge com maior frequência os países em desenvolvimento. A presença da bactéria é maior na África, América Latina e Caribe e Ásia. Já em países da América do Norte e Oceania é relatada uma menor prevalência da infecção. O Brasil possui grandes diferenças socioeconômicas e uma grande extensão territorial, sendo assim, a prevalência do microrganismo é diferente em cada região (HOOI *et al.*, 2017; MELESE *et al.*, 2019).

O diagnóstico da infecção pode ser realizado por métodos invasivos e métodos não invasivos. Os métodos invasivos necessitam de endoscopia prévia e biópsia gástrica e são eles: teste rápido da urease, histopatológico, cultura e molecular. Os testes não invasivos não necessitam de biópsia gástrica e incluem: sorologia, antígeno fecal, teste respiratório da ureia e molecular. Os métodos moleculares são determinados pela amostra que será utilizada para o diagnóstico (WANG *et al.*, 2015).

A infecção por *H. pylori* a longo prazo pode causar doenças como gastrite crônica, úlceras pépticas, linfomas gástricos e câncer gástricos. A infecção é uma das principais causas de gastrite crônica e em poucos casos pode evoluir para condições piores como o adenocarcinoma gástrico. Em 1994, Mendall *et al.* relataram a associação entre a infecção por *H. pylori* com manifestações extragástricas. A partir de então outros estudos, demonstraram a associação da bactéria com doenças hematológicas, neurológicas, metabólicas, cardiovasculares e outras (GOBERT; WILSON, 2017; GRAVINA *et al.*, 2018).

Diversos esquemas para o tratamento da infecção com diferentes fármacos e tempo de duração foram propostos. A terapia tripla é considerada o tratamento de primeira linha e é composto por um inibidor de bomba de prótons (IBP) e dois antibióticos, sendo claritromicina e amoxicilina por 14 dias. A terapia quádrupla consiste na adição de bismuto e já foi usada como terapia de primeira linha. Caso haja resistência bacteriana a claritromicina, o metronidazol é uma alternativa de antibiótico na terapia tripla e o regime sequencial é uma opção. Esse esquema consiste de IBP e amoxicilina para a primeira metade do tratamento e um IBP, metronidazol e claritromicina para a segunda metade (BRITO *et al.*, 2019; KAMBOJ; COTTER; OXENTENKO, 2017).

Para melhorar a eficácia na erradicação da bactéria, alguns estudos indicam a utilização de probióticos, porém os resultados ainda são divergentes. Os probióticos são muito utilizados na prevenção e tratamento de infecções gastrointestinais e é indicado para o tratamento de *H. pylori* com ou sem o uso de antibióticos. Pesquisas recentes buscam avaliar a utilização do vonoprazan, que poderá substituir os IBP's convencionais. O vonoprazan é um

medicamento supressor de ácido competitivo com potássio, sendo 300 vezes mais potente que os IBP's (BRITO *et al.*, 2019; KAMBOJ; COTTER; OXENTENKO, 2017).

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, cujo levantamento dos artigos científicos foi efetuado nas bases de dados *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Eletronic Library online* (Scielo). Foram utilizados os seguintes termos combinados juntamente com o operador booleano “AND”: “*Helicobacter pylori AND treatment*” e “*Helicobacter pylori AND new treatments*”. Foram pesquisados artigos nas línguas portuguesa e inglesa, publicados no período entre 2010 e 2020.

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: estudos publicados em português e inglês; publicados nos referidos bancos de dados nos últimos dez anos, que abordassem a temática e artigos na íntegra com acesso livre. Foram excluídos, artigos que descrevessem a presença de mais de um agente infeccioso.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estima-se que *H. pylori* infecte cerca de 4,4 bilhões de pessoas no mundo todo, sendo uma das infecções bacterianas mais comuns. Foi classificada como carcinógeno de tipo I pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e um estudo apresentado durante o Congresso da União Europeia de Gastrologia demonstrou que a resistência da bactéria a antibióticos dobrou em 20 anos.

O uso indiscriminado de antibióticos é a principal causa de resistência bacteriana a antibióticos. O tratamento da infecção por *H. pylori* passa por problemas graves, pois a bactéria apresenta uma alta resistência a diversos medicamentos. Há diversas terapias complexas para o tratamento da infecção, porém, em muitos países algumas alternativas terapêuticas já foram excluídas do protocolo de erradicação do microrganismo, por não serem mais eficaz (SHAO *et al.*, 2018).

Entre os principais regimes terapêuticos temos: a terapia tripla padrão, composta por claritromicina/metronidazol, amoxicilina e IBP's; a terapia quádrupla, constituída pelos

mesmos componentes da terapia tripla com a adição do bismuto. Outro tratamento utilizado é a terapia sequencial, que consiste de uma terapia dupla de 5 dias com IBP's e amoxicilina, seguida de uma terapia tripla de 5 dias com IBP's mais claritromicina e metronidazol. Se houver um fracasso na terapia tripla convencional é recomendado a terapia de resgate, que é a terapia tripla à base de levofloxacina, composta por IPB's mais amoxicilina/metronidazol por uma semana (YANG; LU; LIN, 2014).

A claritromicina é comumente utilizada na erradicação de *H. pylori*, contudo, a taxa de resistência a esse antibiótico tem apresentado uma elevação nos últimos anos, variando entre diferentes países. Na população japonesa e italiana foi descrito uma resistência da bactéria a claritromicina de 30%, na Turquia foi demonstrado uma taxa de 40% e na China verificou-se um índice alto de 50%. Já países como Suécia e Taiwan apresentaram taxas mais baixas de 15% (DIACONU *et al.*, 2017).

A bactéria apresenta alguns mecanismos para conseguir fugir da ação de alguns antibióticos. No caso da claritromicina, uma mutação pontual no domínio funcional V do gene rRNA 23S pode causar a resistência a esse medicamento, por meio da redução da afinidade da claritromicina pela transpeptidase, inibindo a ligação da claritromicina. Em relação à amoxicilina que é o outro antibiótico presente na terapia tripla convencional, mutações no gene da proteína de ligação à penicilina bacteriana podem causar um certo nível de resistência (ZHANG, 2015).

Para aumentar a eficácia na erradicação da infecção por *H. pylori*, muitos estudos indicam a adição de probióticos no tratamento. Probióticos são microrganismos vivos que podem desempenhar efeitos positivos no hospedeiro por meio do equilíbrio na microbiota intestinal, quando usados na dose correta. Podem auxiliar na prevenção de infecções intestinais, doenças cardiovasculares, câncer e efeitos antialérgicos (GODERSKA; PENA; ALARCON, 2018).

Os probióticos consistem em bactérias ou leveduras e a sua atividade anti-*H. pylori* tem sido estudada. É relatado que a utilização da terapia probiótica pode aumentar a erradicação de *H. pylori* e reduzir a ocorrência de efeitos colaterais causados pelos tratamentos convencionais. São propostas algumas hipóteses para explicar o mecanismo de ação dos probióticos, como uma proteção mais efetiva por parte da barreira mucosa gástrica, competição por adesão e mecanismos imunomoduladores (PAPASTERGIOU; GEORGOPOULOS; KARATAPANIS, 2014).

Uma alternativa promissora é a substituição dos IBP's convencionais por vonoprazan nas terapias já utilizadas. A terapia à base de vonoprazan pode minimizar a resistência antimicrobiana e melhorar as taxas de erradicação de *H. pylori*. O vonoprazan é um bloqueador de ácido competitivo de potássio que possui um efeito duradouro e forte na inibição da secreção de ácido. A utilização do vonoprazan pode gerar uma redução no uso de antibióticos e diminuir a duração do tratamento, evitando assim um desbalanço na microbiota intestinal e reduzindo a chance de resistência aos antibióticos (IERARDI *et al.*, 2019; SUZUKI *et al.*, 2019).

Fatores do indivíduo e também da bactéria podem influenciar no desfecho da infecção, com o sucesso ou não do tratamento. A adesão do paciente ao tratamento; o polimorfismo genético em genes como do citocromo P450; a presença de algumas doenças, como úlcera duodenal e até o hábito de fumar podem influenciar no desfecho da infecção. Em relação ao microrganismo é possível que o genótipo, fatores de virulência, o local e a densidade da colonização interferiam no tratamento (ZHANG, 2015).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há um crescimento rápido de resistência bacteriana aos antibióticos e com *H. pylori* não é diferente. Por ser uma bactéria com alta prevalência global e com elevada taxa de resistência aos medicamentos atuais, é de grande urgência a busca por novos tratamentos para essa infecção. Para o sucesso da terapia é necessário levar em consideração tanto fatores do hospedeiro como do microrganismo, buscando o melhor tratamento para o paciente, evitando uma evasão e uma piora no quadro clínico com persistência da infecção.

Algumas alternativas de tratamento já estão sendo estudadas, como no caso da suplementação com probióticos e a substituição dos IBP's convencionas pelo vonoprazan. É necessário que essas pesquisas continuem, para a obtenção de resultados positivos que permitam a utilização desses medicamentos por parte da população. Além disso, a pesquisa por vacina também é importante, pois apenas com uma vacina eficiente é possível evitar o uso de antibióticos.

REFERÊNCIAS

- BRITO, B. B. *et al.* Pathogenesis and clinical management of *Helicobacter pylori* gastric infection. **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 37, p. 5578-5589, 2019.
- DIACONU, S. *et al.* *Helicobacter pylori* infection: old and new. **Journal of Medicine and Life**, v. 10, n. 2, p. 112–117, 2017.
- GOBERT, A. P.; WILSON, K. T. Human and *Helicobacter pylori* interactions determine the outcome of gastric diseases. **Current Topics in Microbiology and Immunology**. Springer Verlag, v. 400, p. 27-52, 2017.
- GODERSKA, K.; PENA, S. A.; ALARCON, T. *Helicobacter pylori* treatment: antibiotics or probiotics. **Applied Microbiology and Biotechnology**. Springer Verlag, 2018.
- GRAVINA, A. G. *et al.* *Helicobacter pylori* and extragastric diseases: A review. **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 29, p. 3204-3221, 2018.
- HOOI, J. K. Y. *et al.* Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. **Gastroenterology**, v. 153, n. 2, p. 420-429, 2017.
- IERARDI, E. *et al.* Optimizing proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* treatment: Old and new tricks to improve effectiveness. **World Journal of Gastroenterology**, 2019.
- KAMBOJ, A. K.; COTTER, T. G.; OXENTENKO, A. S. *Helicobacter pylori: The Past, Present, and Future in Management*. **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier Ltd, 2017.
- MELESE, A. *et al.* *Helicobacter pylori* infections in Ethiopia; prevalence and associated factors: a systematic review and meta-analysis. **BMC Gastroenterology**. BioMed Central Ltd., 2019.
- PAPASTERGIOU, V.; GEORGOPOULOS, S. D.; KARATAPANIS, S. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Past, present and future. **World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology**, v. 5, n. 4, p. 392, 2014.
- QUAGLIA, N. C.; DAMBROSIO, A. *Helicobacter pylori*: A foodborne pathogen? **World Journal of Gastroenterology**, v. 24, n. 31, p. 3472-3487, 2018.
- SHAO, Y. *et al.* Antibiotic resistance of *Helicobacter pylori* to 16 antibiotics in clinical patients. **Journal of Clinical Laboratory Analysis**, v. 32, n. 4, 2018.
- SUZUKI, S. *et al.* Development of *Helicobacter pylori* treatment: How do we manage antimicrobial resistance? **World Journal of Gastroenterology**, v. 25, n. 16, p. 1907-1912, 2019.
- WANG, Y. K. *et al.* Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: Current options and developments. **World Journal of Gastroenterology**, v. 21, n. 40, p. 11221-11235, 2015.
- YANG, J. C.; LU, C. W.; LIN, C. J. Treatment of *Helicobacter pylori* infection: Current

status and future concepts. World Journal of Gastroenterology, v. 20, n. 18, p. 5283-5293, 2014.

ZHANG, M. *High antibiotic resistance rate: A difficult issue for Helicobacter pylori eradication treatment. World Journal of Gastroenterology* Baishideng Publishing Group Co., Limited, 2015.