

RESISTÊNCIA DA *HELICOBACTER PYLORI* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

RESISTANCE OF HELICOBACTER PYLORI TO ANTIBIOTICS USED IN DIFFERENT THERAPEUTIC SCHEMES: AN INTEGRATIVE REVIEW

Silvana Barbosa Santiago¹ , Jéssica Alves Rodrigues¹ ,
Felipe Augusto de Sousa Moraes¹ , Gabriel Ribeiro Maximo¹ ,
Giovana Alice Sampaio Soares¹ , Mônica Santiago Barbosa¹ 

RESUMO

Helicobacter pylori é uma bactéria gram-negativa que coloniza a mucosa gástrica de mais da metade da população mundial. A erradicação dessa bactéria é realizada com terapia tripla de primeira linha para reduzir o aparecimento de doenças gástricas relacionadas à infecção. *H. pylori* foi considerada pela Organização Mundial da Saúde uma das principais bactérias que necessitam de novas estratégias para o desenvolvimento de fármacos. O objetivo desse estudo foi descrever o padrão de resistência da *H. pylori* frente aos antibióticos utilizados em diferentes esquemas terapêuticos. Trata-se de uma revisão integrativa, cujo levantamento dos artigos foi efetuado nas bases de dados PubMed, LILACS, Science Direct e SciELO. Os critérios de inclusão foram estudos publicados em português e inglês, indexados nos últimos dez anos, com acesso livre na íntegra e que abordassem a temática. Os resultados demonstraram médias nas taxas de resistência ao metronidazol de 47,6%, levofloxacina de 24,7% e claritromicina de 24,6%. Para tetraciclina e amoxicilina as médias foram 1,5% e 0,9% respectivamente. Esses resultados demonstram padrões variáveis de resistência e reforça a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos. Conclui-se que o uso abusivo de antibióticos tem levado ao aumento da resistência da *H. pylori* aos antibióticos usados na erradicação.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*; Antibióticos; Tratamento

ABSTRACT

Helicobacter pylori is a gram-negative bacterium that colonizes the gastric mucosa of more than half of the world's population. Eradication is performed with first-line triple therapy to reduce the onset of infection-related gastric disease. *H. pylori* was considered by the World Health Organization as one of the main bacteria that need new strategies for drug development. The aim of this study was to describe the pattern of resistance of *H. pylori* to antibiotics used in different therapeutic regimens. This is an integrative review, whose articles were surveyed in the PubMed, LILACS, Science Direct and SciELO databases. The inclusion criteria were studies published in Portuguese and English, indexed in the last ten years, with free access in full and that addressed the theme. The results showed mean resistance rates to metronidazole of 47.6%, levofloxacin of 24.7% and clarithromycin of 24.6%. For tetracycline and amoxicillin the means were 1.5% and 0.9% respectively. These results demonstrate varying patterns of resistance and reinforce the need to develop new drugs. It is concluded that the abusive use of antibiotics has led to increased resistance of *H. pylori* to the antibiotics used in its eradication.

Keywords: *Helicobacter pylori*; Antibiotics; Treatment

Clin Biomed Res. 2023;43(2):201-208

¹ Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori*, Departamento de Biociências e Biotecnologia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, GO, Brasil.

Autor correspondente:

Mônica Santiago Barbosa
santiago@ufg.br
Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Núcleo de Estudo da *Helicobacter pylori*, Departamento de Biociências e Biotecnologia, Universidade Federal de Goiás
Rua 235, s/n,
Setor Leste Universitário
74605-050, Goiânia, GO, Brasil.

INTRODUÇÃO

A *Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa, microaerófila, com formato de espiral, que possui capacidade de infectar humanos. O micro-organismo apresenta alta mobilidade, devido à presença de quatro a seis flagelos unipolares embainhados e bulbos terminais nas extremidades lisas. Além disso, a bactéria é considerada fastidiosa, devido às grandes exigências nutricionais, o que dificulta o seu isolamento em meios de cultura convencionais¹.

A bactéria é o patógeno responsável por uma das infecções crônicas bacterianas mais comum em humanos, estima-se que a bactéria infecte aproximadamente 4,4 bilhões de pessoas em todo o mundo, apresentando uma prevalência que varia de 28% a 84% em populações de diferentes regiões, sendo os países em desenvolvimento responsáveis pela maior prevalência da infecção. A diferença entre as regiões pode estar associada a fatores socioeconômicos como baixa qualidade de vida, saneamento básico precário, baixo nível educacional e inadequadas condições de saúde².

A contaminação por *H. pylori* normalmente acontece durante a infância, podendo persistir até a vida adulta na falta de um tratamento adequado, no entanto, isso não descarta a possibilidade de que a infecção possa acontecer em qualquer momento da vida. A transmissão da *H. pylori* ocorre através do contato com o organismo, por diferentes vias: fecal-oral, gástrico-oral, oral-oral, iatrogênica ou por vetores mecânicos^{3,4}.

A infecção está intimamente associada ao desenvolvimento de diferentes tipos de doenças do trato gastroduodenal superior, como gastrite, úlcera gástrica e duodenal, linfoma do tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e câncer gástrico. O câncer gástrico é a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo⁵ e, por esse motivo, a *H. pylori* é considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um patógeno carcinógeno tipo I.

Além disso, a infecção também está associada ao desenvolvimento de doenças extragástricas incluindo diabetes mellitus tipo II, anemia e púrpura trombocitopênica idiopática. Nesse sentido a infecção por *H. pylori* é um grande problema de saúde pública tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento⁶.

O diagnóstico da infecção por *H. pylori* é realizado através de métodos distintos, o método invasivo e o não invasivo. O método invasivo utiliza-se de biópsias do tecido gástrico, que é coletado durante uma endoscopia, incluindo os testes histopatológicos, cultura do micro-organismo, teste da urease e testes moleculares. O diagnóstico pelo método não invasivo não necessita da realização de endoscopias e biópsias, por exemplo, o teste respiratório com Carbono¹³-ureia, o teste de antígeno fecal usando anticorpos monoclonais e a detecção de anticorpos contra *H. pylori* em amostras de soro, urina e orofaríngeas⁷.

A erradicação da *H. pylori* é importante para a redução de úlceras, redução da chance do desenvolvimento do linfoma MALT, podendo até reduzir o risco do desenvolvimento de câncer gástrico. As diretrizes para tratamento da infecção relatam que a melhor abordagem é alcançar o sucesso terapêutico na primeira tentativa, a fim de evitar a necessidade de um novo tratamento, reduzindo assim o custo da terapia, a ansiedade dos pacientes e a chance de desenvolver o aumento das cepas resistentes⁸.

O tratamento da infecção pela *H. pylori* normalmente é realizado com uma terapia de primeira linha que consiste na associação de um inibidor da bomba de prótons (IBP) mais dois diferentes antibióticos juntos, como a claritromicina e amoxicilina ou metronidazol, administrados concomitantemente ou sequencialmente, por períodos que variam de 7 a 14 dias. Esse tratamento é considerado pela Diretriz Clínica do *American College of Gastroenterology* (ACG) de 2017 como a primeira escolha de erradicação da bactéria⁹.

No entanto, nos últimos anos, *H. pylori* tem apresentado um aumento considerável nas taxas de resistência a medicamentos como a claritromicina. Esse aumento do perfil de resistência da bactéria tem gerado uma necessidade de desenvolvimento de novos tratamentos e novas escolhas de terapias com diferentes combinações de medicamentos⁸.

A terapia quádrupla, que consiste na combinação de um IBP com bismuto, tetraciclina e metronidazol por 10 a 14 dias pode ser considerada como primeira linha, no caso de pacientes que apresentam qualquer exposição anterior a macrolídeos ou que são alérgicos à penicilina⁹.

A claritromicina é um antibiótico pertencente à classe dos macrolídeos, que está entre os medicamentos recomendados nas terapias pelo Quarto Consenso Brasileiro Sobre a Infecção por *Helicobacter pylori*. Esse composto se assemelha a antibióticos como azitromicina e a eritromicina. A ação sobre as bactérias acontece pela capacidade de fazer ligação com a subunidade ribossomal 50S, que tem como resultado a inibição da síntese de proteínas. A resistência a medicamentos da classe dos macrolídeos pode estar normalmente associada à metilação conduzida por ErmB do 23S rRNA, que vai ocasionar uma perda substancial na ligação das drogas ao micro-organismo¹⁰.

A amoxicilina é um antibiótico da classe dos β -lactâmicos que apresenta capacidade de causar lise na parede celular da bactéria levando a sua eliminação. Esse antibiótico foi criado a partir da adição de um grupo amino extra a uma penicilina, com o intuito de combater a resistência de diversas bactérias às penicilinas¹¹. A amoxicilina possui capacidade de se ligar a proteína de ligação a penicilinas, que é essencial para a realização da síntese da parede celular da bactéria. O anel β -lactâmico da amoxicilina é capaz de incluir um grupo acila ao domínio C-terminal da transpeptidase de ligação à penicilina, uma ligação irreversível impedindo a sintetização de peptidoglicano levando em último momento à lise e morte celular¹².

A resistência aos medicamentos da classe dos β -lactâmicos pode ocorrer devido à produção de β -lactamase, enzima produzida pelas bactérias, para que consiga escapar do efeito do composto.

Esse mecanismo é o mais comum gerador de resistência para bactérias susceptíveis à amoxicilina. Outro fator que pode favorecer a resistência são as modificações estruturais das proteínas ligadoras de penicilina, codificadas pelo gene *mecA*. Um terceiro mecanismo de resistência pelas bactérias aos β -lactâmicos está associado à diminuição da permeabilidade bacteriana ao medicamento, isso ocorre através de mutações e modificação nas porinas, proteínas que permitem a entrada de nutrientes e outros elementos para o interior da célula¹³.

O metronidazol é um medicamento antibiótico derivado da classe química dos nitroimidazol¹⁴ e atua inibindo a síntese do ácido nucléico. Possui a capacidade de se difundir no micro-organismo onde vai ocasionar uma perda da estrutura helicoidal do DNA da bactéria e quebrar a fita. Essa ação vai levar à morte celular. O metronidazol também apresenta ação citotóxica para as bactérias anaeróbias facultativas, como *H. pylori*, porém esse mecanismo de ação ainda não é totalmente compreendido¹⁵.

As tetraciclina são antibióticos muito utilizados no tratamento de uma grande variedade de infecções bacterianas. São capazes de realizar a inibição da síntese proteica do micro-organismo envolvendo ribossomos, que tem a função de traduzir um código de mRNA em proteínas funcionais para a bactéria. As tetraciclina são consideradas de amplo espectro. A resistência a esse antibiótico está associada ao mecanismo de resistência que consiste em diversos subtipos de bombas transmembranas, que são capazes de ejetar o composto de tetraciclina para fora das células bacterianas, prevenindo assim a morte celular¹⁶.

A levofloxacina é um medicamento antibiótico da classe das fluoroquinolonas, possui atividade de erradicação de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Sua ação está associada à sua capacidade de promover a quebra das fitas de DNA do micro-organismo, processo que ocorre ao inibir a DNA-girase em organismos que possuem essa susceptibilidade^{17,18}.

Além dos mecanismos de resistência aos antibióticos, as elevadas taxas de resistência da *H. pylori* também estão relacionadas aos fatores de virulência. A presença de flagelos favorece a locomoção e a penetração da bactéria na mucosa do estômago. A produção da enzima urease neutraliza o pH do estômago, facilitando a sobrevivência em condições estomacais ácidas. A ilha de patogenicidade *cag*, possui cerca de 31 genes responsáveis pela codificação de potentes fatores de virulência, entre eles o *cagA*, que é responsável por induzir a produção da proteína CagA. Essa proteína atua como um antígeno altamente imunogênico e induz uma superexpressão de citocinas, como: IL-8 e IL-1 β . Tal proteína é injetada na célula hospedeira, e isso induz alterações da fosforilação de tirosinas, nas vias de sinalização e transdução de sinal para o núcleo, o que resulta em alterações morfológicas e rearranjos do citoesqueleto^{19,20}.

Em 2017, a OMS identificou a *H. pylori* resistente à claritromicina como uma bactéria de alta prioridade para pesquisa e desenvolvimento de antibióticos²¹. Em função do exposto, o presente estudo teve como objetivo descrever o padrão de resistência da *H. pylori*

frente aos antibióticos utilizados em diferentes esquemas terapêuticos por meio de uma revisão da literatura.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa, cujo levantamento dos artigos científicos foi efetuado nas bases de dados *US National Library of Medicine* (PubMed), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Science Direct Elsevier* (Science Direct) e *Scientific Eletronic Library online* (SciELO).

Foram utilizados os seguintes termos combinados em inglês, juntamente com os operadores booleanos "AND" e "OR": "*Helicobacter pylori*" AND (antibiotic OR antimicrobial OR antibacterial OR anti-bacterial OR drug) AND (resistance OR resistant)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Amoxicillin)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Clarithromycin)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Tetracycline)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Doxycycline)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Metronidazole)", "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Levofloxacin)" e "*Helicobacter pylori*" AND (Drug Resistance) AND (Furazolidone)".

Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram: estudos indexados aos referidos bancos de dados no período entre 2010 e 2020, publicados em português e inglês, disponíveis na íntegra com acesso livre e que abordassem a temática dessa revisão. Foram excluídos artigos que descrevessem a presença de mais de um agente infeccioso, revisões narrativas, integrativas e sistemáticas, estudos que analisavam terapias alternativas como, por exemplo, o uso de probióticos ou de plantas medicinais, além das terapias já recomendadas pelo Quarto Consenso Brasileiro sobre infecção por *Helicobacter pylori* e estudos cujo objetivo não era o perfil de resistência das terapias utilizadas.

O levantamento bibliográfico realizado nas bases de dados: PubMed, SciELO, Medline, Lilacs, Science direct, resultou em um total de 2.140 artigos. Inicialmente, com o auxílio da ferramenta StArt do Laboratório de Pesquisa em Engenharia de Software (LaPES), foi possível identificar que 1.173 artigos estavam duplicados e/ou triplicados e foram então excluídos do estudo. Em seguida, a partir da leitura dos títulos, 52 artigos foram selecionados de acordo com os critérios previamente descritos. Na sequência, a leitura dos resumos resultou em 16 artigos selecionados. Na etapa final, esses artigos foram lidos na íntegra, resultando em 7 artigos incluídos no estudo. Esse número de artigos foi incluído no estudo por atender os critérios de elegibilidade descrito previamente. A Figura 1 e a Tabela 1 descrevem o fluxograma de seleção e a relação dos artigos selecionados após leitura na íntegra, respectivamente.

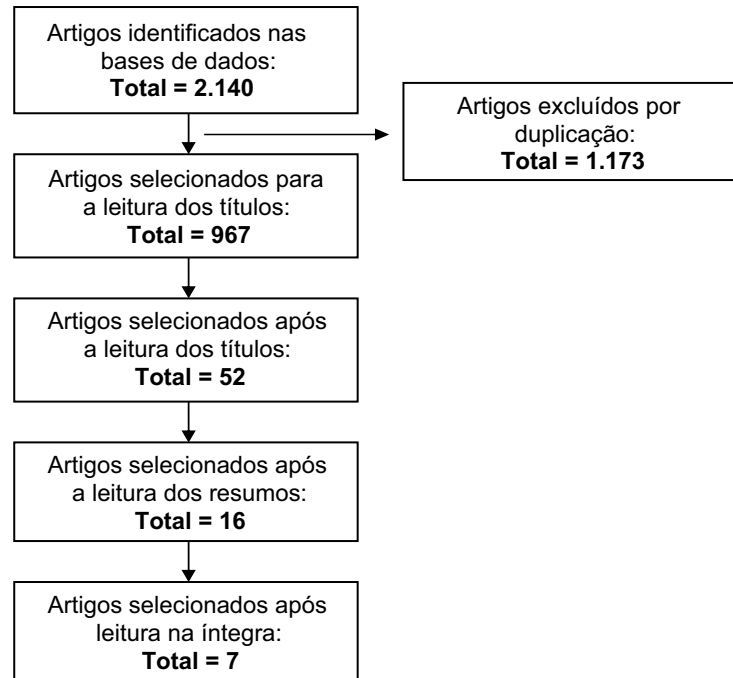


Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos.

Tabela 1: Relação dos artigos selecionados após leitura na íntegra.

Títulos	Autores	Ano de Publicação
<i>Helicobacter pylori</i> antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option	Eisig et al. ²²	2011
<i>Helicobacter pylori</i> antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal	Almeida et al. ²³	2014
Antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey	Caliskan et al. ²⁴	2015
Effect of IL-1 Polymorphisms, CYP2C19 Genotype and Antibiotic Resistance on <i>Helicobacter pylori</i> Eradication Comparing Between 10-day Sequential Therapy and 14-day Standard Triple Therapy with Four-Times-Daily-Dosing of Amoxicillin in Thailand: a Prospective Randomized Study	Phiphantpatthamaamphan et al. ²⁵	2016
Randomized Controlled Trial Shows that both 14-Day Hybrid and Bismuth Quadruple Therapies Cure Most Patients with <i>Helicobacter pylori</i> Infection in Populations with Moderate Antibiotic Resistance	Tsay et al. ²⁶	2017
Antibiotic resistance in <i>Helicobacter pylori</i> : A mutational analysis from a tertiary care hospital in Kashmir, India	Wani et al. ²⁷	2018
Antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in Germany, 2015 to 2018	Bluemel et al. ²⁸	2020

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A caracterização dos resultados discutidos no estudo foi realizada de acordo com o número de pacientes, média de idade e o percentual de resistência da *H. pylori* aos antibióticos recomendados pelo Quarto Consenso Brasileiro Sobre a Infecção por *Helicobacter pylori* sendo eles, a claritromicina, amoxicilina, metronidazol, tetraciclina e levofloxacina. A média de idade dos pacientes foi de 48,1 anos de idade, variando entre 43,4 e 53,4 anos. O tamanho amostral apresentou uma variação entre 54 e 1.851 pacientes. A amostra total dos diferentes estudos foi de 2.809 pacientes.

Dentre os estudos selecionados, 100% avaliaram a resistência à claritromicina, 85,7% avaliaram a resistência da bactéria ao metronidazol, 71,4% dos estudos avaliaram a resistência à tetraciclina e levofloxacina e 42,8% avaliaram a resistência à

amoxicilina. Todos os estudos citados avaliaram a resistência aos antibióticos individualmente.

O percentual de resistência da *H. pylori* à claritromicina variou entre 8,0% e 50,0% com uma média de 29,0% de resistência. A amoxicilina apresentou uma variação entre 0,6% e 1,3% com uma média de 0,9% de resistência. Para o metronidazol a variação foi de 25,0% a 81,6% com uma média de 53,3%. Em relação à tetraciclina verificou-se uma variação de 0,6% e 2,5% com média de 1,5%. A levofloxacina apresentou uma variação de 13,4% a 33,9% com uma média de 23,6% de resistência. Essa expressiva variação do percentual entre os estudos está intimamente relacionada à localização geográfica, podendo variar de uma região para outra a utilização dos antibióticos e também ao tamanho da amostra, tendo números distintos de pacientes incluídos, conforme a Tabela 2.

Tabela 2: Característica dos artigos e a resistência da *Helicobacter pylori*.

Autores	Pacientes incluídos nos estudos	Média de idades	Resistência à claritromicina (%)	Resistência à amoxicilina (%)	Resistência à metronidazol (%)	Resistência à tetraciclina (%)	Resistência à levofloxacina (%)
Eisig et al. ²²	54	46,6	8,0	0,0	51,0	0,0	23,0
Almeida et al. ²³	180	43,4	50,0	0,6	34,4	0,6	33,9
Caliskan et al. ²⁴	98	46,0	36,7	-	35,5	-	29,5
Phiphantpatthamaamphan et al. ²⁵	100	51,1	14,8	-	45,0	-	24,1
Tsay et al. ²⁶	330	53,4	16,7	1,3	25,0	0,0	-
Wani et al. ²⁷	196	ND	45,0	-	81,6	0,0	-
Bluemel et al. ²⁸	1.851	ND	11,3	-	-	2,5	13,4

* (-) Medicamento que não foi avaliado no estudo citado; ** (ND) Não declarado a média de idades.

Cada um dos estudos encontrados nas principais bases de dados avaliaram a resistência de *H. pylori* a alguns antibióticos, os medicamentos citados nos diferentes estudos permitiram observar perfil de resistência à amoxicilina, claritromicina, metronidazol, tetraciclina e levofloxacina.

Dos autores citados nesse estudo foi possível observar que todos avaliaram presença de resistência da bactéria à claritromicina com variação de percentual entre 8% e 50%. O estudo realizado por Almeida et al.²³ foi o que apresentou a resistência mais elevada à claritromicina com 50%. Os autores do estudo incluíram 180 pacientes e avaliaram a resistência primária, aquela onde o paciente já possui a bactéria com a resistência sem nunca ter feito um tratamento anteriormente e a resistência secundária, onde os

pacientes já haviam passado por tratamentos com antibióticos ineficazes anteriormente e observaram que o grupo que haviam sido expostos a algum tipo de tratamento antimicrobiano, a resistência foi mais elevada quando comparados ao grupo que não havia usado esse tipo de medicação antes. Para os autores essa alta taxa de resistência ocorre devido à exposição a tratamentos de erradicação anteriores.

No estudo de Eisig et al.²², não foi encontrado um perfil de resistência à amoxicilina e os autores afirmam a eficácia na erradicação da infecção com o uso do antibiótico. A resistência à amoxicilina também foi avaliada por Almeida et al.²³, que observaram que a taxa de resistência foi de 0,6%. A maior taxa de resistência à amoxicilina identificada

na presente revisão foi observada por Tsay et al.²⁶, com percentual de 1,3%.

A resistência ao metronidazol dos diferentes estudos variou entre 25% e 81,6%. Wani et al.²⁷, observaram o percentual de resistência mais alto (81,6%), quando comparado aos demais estudos dessa revisão. As taxas de resistência elevadas apresentadas no estudo podem estar associadas ao uso indiscriminado dos medicamentos. Os autores consideram que os regimes terapêuticos contendo metronidazol não devem ser prescritos sem uma análise prévia de resistência, pois sua utilização em cepas já resistentes não proporciona a erradicação do micro-organismo, podendo aumentar a recorrência da infecção.

O perfil de resistência da tetraciclina observado foi de 0,6% e 2,5%. A maior resistência observada nessa revisão foi no estudo realizado por Bluemel et al.²⁸, feito na Alemanha entre os anos de 2015 e 2018, os autores coletaram amostras de tecido gástrico de 1.851 pacientes incluídos no estudo. Alguns dos pacientes selecionados para o estudo relataram que em algum momento da vida receberam tratamento com antibióticos para infecções não relacionadas à *H. pylori* (n = 86), porém, 1.365 pacientes incluídos no estudo não relataram a utilização de antibióticos para o tratamento de qualquer outra infecção.

Bluemel et al.²⁸, observaram que as resistências primárias apresentam taxa de 2,5% de resistência à tetraciclina. Para os autores a resistência à tetraciclina foi muito baixa podendo ser utilizada em associação a outros medicamentos para erradicação de *H. pylori* na Alemanha, região onde foi realizado o estudo.

Phiphatpatthamaamphan et al.²⁵ incluíram 100 pacientes com gastrite infectados com *H. pylori*, os pacientes foram randomizados para receber terapia tripla sequencial de 10 dias e terapia tripla de primeira linha de 14 dias. Os autores observaram que para os medicamentos da terapia tripla a bactéria apresentava resistência de 45,0% ao metronidazol, 14,8% à claritromicina e 24,1% a levofloxacina. No entanto, mesmo com esses percentuais de resistência, a terapia tripla sequencial de 10 dias apresentou maior erradicação da infecção do que a terapia tripla de primeira linha. Os autores sugerem que essa terapia sequencial pode ser usada como terapia de primeira linha, visto que é altamente eficaz para a erradicação de *H. pylori*, independentemente dos efeitos da resistência à claritromicina e resistência dupla à claritromicina e levofloxacina.

Cinco dos estudos apresentados nessa revisão avaliaram o perfil de resistência da *H. pylori* à levofloxacina. A resistência a esse medicamento variou entre 13,4% e 33,9%. Almeida et al.²³, conduziram um estudo em Portugal com o intuito de avaliar a resistência da bactéria a diferentes antibióticos e

relataram a maior taxa de resistência à levofloxacina, com percentual máximo de 33,9%.

Caliskan et al.²⁴, em um estudo que avaliou a resistência de *H. pylori* à antibióticos no noroeste da Turquia, conseguiram isolar um total de 98 cepas todas sensíveis a amoxicilina e a tetraciclina. Das cepas isoladas, foi possível observar um perfil de resistência de 29,5% à levofloxacina. Para os autores a utilização de levofloxacina como terapia para erradicação de *H. pylori* não é uma escolha segura e eficiente na Turquia, uma vez que a região apresenta taxas elevadas de resistência a esse medicamento.

O aumento das taxas de resistência das cepas de *H. pylori* e da incidência da infecção tem gerado uma urgente necessidade de busca por terapias alternativas que possam substituir ou auxiliar as terapias convencionais de primeira escolha, evitando assim o desenvolvimento de novas cepas resistentes aos antibióticos. Algumas terapias alternativas também estão sendo estudadas com o intuito de reduzir os efeitos colaterais que possam ser causados pelo uso de alguns antibióticos. Na literatura há estudos que sugerem como novos integrantes ao tratamento da infecção por *H. pylori* a utilização de probióticos, bismuto, vitaminas e outras compostos fitoterápicos.

O estudo realizado por Shi et al.²⁹, demonstrou que a utilização de probióticos juntamente com a medicação escolhida para terapia para infecção por *H. pylori*, melhoraram a taxa de erradicação e reduziram os efeitos colaterais durante a administração da terapia. Esse aumento da taxa de erradicação foi expressivamente melhor quando associados a um regime de terapia quádrupla incluindo a utilização de bismuto, para facilitar a adesão ao tratamento dos pacientes, aliviando os efeitos colaterais devido ao uso dos antibióticos. Os autores observaram melhora nos efeitos de erradicação quando utilizado os probióticos antes e durante o tratamento ou quando utilizados por mais de duas semanas.

Poonyam et al.³⁰, realizaram um estudo onde incluíram 100 pacientes infectados com *H. pylori*. Os pacientes foram randomizados para receber uma terapia quádrupla contendo IBP-bismuto em altas doses por 14 dias com ou sem suplemento de probióticos. Os autores observaram que a resistência aos antibióticos foi de 15,6% para claritromicina e 34,1% para o metronidazol.

Poonyam et al.³⁰, afirmam que o regime de 14 dias com probióticos pode fornecer 100% de erradicação de cepas resistentes à claritromicina, ao metronidazol ou grupo de resistência à terapia dupla de claritromicina e metronidazol. Os resultados do estudo demonstraram que os pacientes que receberam a terapia contendo probióticos apresentaram menos efeitos colaterais resultantes da terapia de antibióticos para erradicação das bactérias. Os autores sugerem que a administração

de uma terapia quádrupla com IBP-bismuto por 14 dias mais a adição de probióticos pode melhorar a taxa de cura para a infecção por *H. pylori*, assim, a inclusão de bismuto e probióticos devem ser consideradas como tratamento de primeira linha.

Os resultados dos estudos analisados demonstraram que há uma ampla resistência da *H. pylori* aos antibióticos utilizados nos diferentes esquemas terapêuticos. Essa resistência ocorre devido à utilização inadequada dos antibióticos, combinado à falta de diagnósticos precisos e a não adesão ao tratamento. A exposição das cepas de *H. pylori* a doses de medicamentos que não são suficientes para sua erradicação, ocasionam então uma resistência a esses medicamentos e tornam cada vez mais difícil o tratamento com monoterapias.

Assim, há a necessidade do investimento e desenvolvimento de políticas sanitárias e orientações para a população. O diagnóstico imediato da infecção e a adesão ao tratamento dos pacientes. Além da necessidade de desenvolver novas terapias como a associação de diferentes classes de medicamentos em terapias triplas ou quádruplas ou até mesmo a inserção de medicação alternativa que apresente uma capacidade de erradicação maior nessas cepas.

Portanto, com esse estudo foi possível perceber a importância da implementação de políticas de incentivo à redução do consumo de antibióticos. O desenvolvimento de novos tratamentos poderá contribuir para a redução dos níveis de resistência da *H. pylori* aos antibióticos utilizados nos diferentes esquemas terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- Goh KL, Chan WK, Shiota S, Yamaoka Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter*. 2011;16(Suppl 1):1-9.
- Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, Suen MMY, Underwood FE, Tanyingoh D, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2017;153(2):420-9.
- Ceylan A, Kirimi E, Tuncer O, Türkdoğan K, Ariyuca S, Ceylan N. Prevalence of *Helicobacter pylori* in children and their family members in a district in Turkey. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(4):422-7.
- Zamani M, Vahedi A, Maghdouri Z, Shokri-Shirvani J. Role of food in environmental transmission of *Helicobacter pylori*. *Caspian J Intern Med*. 2017;8(3):146-52.
- Kamogawa-Schifter Y, Yamaoka Y, Uchida T, Beer A, Tribl B, Schöniger-Hekele M, et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* and its CagA subtypes in gastric cancer and duodenal ulcer at an Austrian tertiary referral center over 25 years. *PLoS One*. 2018;13(5):e0197695.
- Quinteiros MQ, Sá LL, Sousa GM, Frazão HAA, Brito APSO, Garcia HCR. Doenças relacionadas à infecção pelo *Helicobacter pylori*: revisão sistemática. *Para Res Med J*. 2020;4:e30.
- Coelho LGV, Marinho JR, Genta R, Ribeiro LT, Passos MCF, Zaterka S, et al. IVth Brazilian consensus conference on *Helicobacter pylori* infection. *Arq Gastroenterol*. 2018;55(2):97-121.
- Saleem N, Howden CW. Update on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2020;18(3):476-87.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG clinical guideline: treatment of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(2):212-39.
- Patel PH, Hashmi MF. *Macrolides* [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 16 maio 2023 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551495/>.
- Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. *Amoxicillin*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Huttner A, Bielicki J, Clements MN, Fridodt-Møller N, Muller AE, Paccaud JP, et al. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):871-9.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária (BR). *Antimicrobianos – bases teóricas e uso clínico*. Brasília (DF): Anvisa; 2022.
- Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure–cytotoxicity and resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(2):265-79.
- Weir CB. *Metronidazole* [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 26 jun 2023 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/25091#:~:text=therapy%20with%20metronidazole,-,Indications,cytotoxic%20to%20facultative%20anaerobic%20microorganisms>.
- Shutter MC, Akhondi H. *Tetracycline* [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 4 jul 2022 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/#:~:text=Tetracyclines%20\(tetracycline%2C%20doxycycline%2C%20minocycline,considered%20to%20be%20broad%20spectrum](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549905/#:~:text=Tetracyclines%20(tetracycline%2C%20doxycycline%2C%20minocycline,considered%20to%20be%20broad%20spectrum).
- Fish DN, Chow AT. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet*. 1997;32(2):101-19.
- Podder V, Sadiq NM. *Levofloxacin* [Internet]. Treasure Island: StatPearls; 23 set 2022 [citado em 17 jul 2023]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545180/#:~:text=Levofloxacin%20is%20a%20bactericidal%20antibiotic,the%20relaxation%20of%20supercoiled%20DNA>.
- Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, Von Groll A, Silva PEA. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. 2016;53(4):215-23.
- Rodrigues JA, Campos NAP, Santos BB, Landim AFP, Pontes JC, Silva LLL, et al. Genes de virulência em *Helicobacter pylori*: componentes

- estruturais e métodos de detecção. *Saude & Ciencia em Acao*. 2017;3(2):10-22.
21. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(3):318-27.
 22. Eisig JN, Silva FM, Barbuti RC, Navarro-Rodriguez T, Moraes-Filho JPP, Pedrazzoli J Jr. Helicobacter pylori antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option. *Arq Gastroenterol*. 2011;48(4):261-4.
 23. Almeida N, Romãozinho JM, Donato MM, Luxo C, Cardoso O, Cipriano MA, et al. Helicobacter pylori antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20(11):1127-33.
 24. Caliskan R, Tokman HB, Erzin Y, Saribas S, Yuksel P, Bolek BK, et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2015;48(3):278-84.
 25. Phiphatpatthamaamphan K, Vilaichone R, Siramolpiwat S, Tangaroonsanti A, Chonprasertsuk S, Bhanthumkomol P, et al. Effect of IL-1 polymorphisms, CYP2C19 genotype and antibiotic resistance on Helicobacter pylori eradication comparing between 10-day sequential therapy and 14-day standard triple therapy with four-times-daily-dosing of amoxicillin in Thailand: a prospective randomized study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(4):1903-7.
 26. Tsay FW, Wu DC, Yu HC, Kao SS, Lin KH, Cheng JS, et al. A randomized controlled trial shows that both 14-day hybrid and bismuth quadruple therapies cure most patients with Helicobacter pylori infection in populations with moderate antibiotic resistance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e00140-17.
 27. Wani FA, Bashir G, Khan MA, Zargar SA, Rasool Z, Qadri Q. Antibiotic resistance in Helicobacter pylori: a mutational analysis from a tertiary care hospital in Kashmir, India. *Indian J Med Microbiol*. 2018;36(2):265-72.
 28. Bluemel B, Goelz H, Goldmann B, Grüger J, Hamel H, Loley K, et al. Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Germany, 2015 to 2018. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(2):235-9.
 29. Shi X, Zhang J, Mo L, Shi J, Qin M, Huang X. Efficacy and safety of probiotics in eradicating Helicobacter pylori: a network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(15):e15180.
 30. Poonyam P, Chotivitayatarakorn P, Vilaichone RK. High effective of 14-day high-dose PPI- bismuth-containing quadruple therapy with probiotics supplement for Helicobacter pylori eradication: a double blinded-randomized placebo-controlled study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(9):2859-64.

Recebido: 04 jul, 2022
Aceito: 13 mar, 2023