



## Resistência primária de *Helicobacter pylori* em doentes sintomáticos de dois hospitais da região de Lisboa

Mónica Oleastro<sup>1</sup>, Cristina Furtado<sup>2</sup>, Andrea Santos<sup>1</sup>, João Benoliel<sup>1</sup>, Paulo Ratilal<sup>3</sup>, Manuel Liberato<sup>4</sup>

monica.oleastro@insa.min-saude.pt

(1) Laboratório Nacional de Referência das Infecções Gastrointestinais. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

(2) Unidade de Referência e Vigilância Epidemiológica. Departamento de Doenças Infecciosas, INSA.

(3) Unidade de Gastrenterologia, Hospital Cuf Descobertas.

(4) Centro de Gastrenterologia, Hospital Cuf Infante Santo

### Introdução

A infeção por *Helicobacter pylori* é crónica e estima-se que cerca de 50% da população mundial esteja infetada. Embora na maioria dos casos seja assintomática, a sua associação etiológica com a gastrite, úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico está bem documentada (1). Dada a elevada prevalência da infeção por *H. pylori* e a sua relação com patologias gástricas graves, o aumento das resistências aos antibióticos tem vindo a constituir um problema crescente para o tratamento desta infeção (2).

Em 1993, foi proposta uma terapêutica que parecia responder a todos os requisitos necessários para um tratamento efetivo da infeção por *H. pylori*, que se baseava na utilização de fármacos com elevada capacidade de absorção e de libertação lenta na mucosa gástrica, com valores baixos de concentração mínima inibitória, e cuja ação fosse pouco afetada pela acidez gástrica.

Esta terapêutica é ainda hoje considerada como tratamento de primeira linha para a infeção por *H. pylori* e consiste na administração de dois antibióticos, usualmente claritromicina ou metronidazol em combinação com amoxicilina e com um composto antissecretor inibidor da bomba de prótons (3). Em caso de insucesso terapêutico, recorre-se às segundas linhas de tratamento, utilizando-se, por exemplo, a levofloxacina, em vez da claritromicina na terapêutica tripla, ou recorre-se a terapêuticas quádruplas, com ou sem sais de bismuto (4). Contudo, o aparecimento a nível mundial de estirpes de *H. pylori* resistentes aos antibióticos, em particular à claritromicina,

tem comprometido a efetividade dos tratamentos (5,6). Esta realidade tem posto em causa a utilização de terapêuticas empíricas com este antibiótico no tratamento da infeção por *H. pylori* (7).

### Objetivo

Este estudo teve como objetivo analisar o padrão de resistência primária aos antibióticos em estirpes *H. pylori*, isoladas de doentes sintomáticos que recorreram às Unidades de Gastrenterologia de dois hospitais da região de Lisboa, entre outubro de 2008 e maio de 2009.

### Materiais e métodos

Foi utilizado um modelo de estudo observacional, transversal. Foram incluídos no estudo todos os doentes, nascidos em Portugal, com sintomatologia do tubo digestivo superior, submetidos a endoscopia alta e sem antecedentes de terapêutica de erradicação anti *H. pylori*, que foram atendidos na Unidade de Gastrenterologia do Hospital Cuf Descobertas ou no Centro de Gastrenterologia do Hospital Cuf Infante Santo, entre outubro de 2008 e maio de 2009.

De cada doente elegível para o estudo, obteve-se uma amostra de biópsia gástrica, preferencialmente do antro. As amostras colhidas foram enviadas ao Laboratório Nacional de Referência das infeções gastrointestinais do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge I.P. (INSA) para diagnóstico laboratorial, acompanhadas de um inquérito com dados demográficos e clínicos dos doentes.

As amostras das biópsias gástricas foram cultivadas em meios seletivos apropriados (Biogerm e bioMérieux), incubadas a 37°C, em atmosfera de microaerofilia, durante 2 a 10 dias. Às estirpes *H. pylori* isoladas foi realizado o teste de suscetibilidade aos seguintes antibióticos: claritromicina, metronidazol, levofloxacina, tetraciclina, amoxicilina e rifabutina, utilizando tiras de E-test (bioMérieux).

A análise univariada dos dados foi feita recorrendo ao programa estatístico Epi-info versão 6. A intensidade da associação entre variáveis foi estudada aplicando o teste do  $\chi^2$ . Para todos os testes estatísticos utilizados foi considerado um nível de significância de 5%.



## \_Resultados

De um total de 136 doentes estudados, 102 (75%) foram positivos para *H. pylori*. A distribuição por género indicou uma razão de 1:1 homem:mulher. Quanto à distribuição por idade, observou-se que 74,5% (76/102) dos doentes eram adultos entre os 20 e os 82 anos e que 25,5% (26/102) tinham idades compreendidas entre os 3 e os 18 anos. Foi possível conhecer os resultados endoscópicos em 96 doentes, dos quais 60,4% apresentavam gastropatia não ulcerosa. A distribuição dos doentes infetados por *H. pylori* por idade, género e resultados endoscópicos encontra-se na **Tabela 1**.

A concentração mínima inibitória mostrou uma distribuição normal, bimodal para a claritromicina e para a levofloxacina, com uma separação clara entre as estirpes sensíveis e resistentes (**Gráfico 1A**). Para o metronidazol a distribuição foi mais contínua, com uma dispersão à volta do valor de *cut-off* (**Gráfico 1B**).

Da análise da **Tabela 2**, verificou-se que dos 102 doentes infetados por *H. pylori*, 42,2% (43/102) foram sensíveis a todos antibióticos testados. Na globalidade, a proporção de resistência primária para a claritromicina foi de 34,3% (35/102), para a levofloxacina de 24,5% (25/102) e para o metronidazol de 24,5% (25/102), com ou sem resistências simultâneas entre os fármacos. Observou-se um perfil de resistência a apenas um dos antibióticos em 35,5% (36/102) dos casos testados, sendo a monorresistência à claritromicina de 16,7% (17/102), à levofloxacina de 8,8% (9/102) e ao metronidazol de 9,8% (10/108). A resistência múltipla a dois dos três antibióticos testados foi observada em 19,6% (20/102) dos doentes, sendo o fenótipo mais frequente a resistência simultânea à claritromicina e à levofloxacina (7,8%; 8/102). Verificou-se ainda que três doentes (2,9%; 3/102) foram resistentes aos três antibióticos que constam da **Tabela 2**. Não foi detetada nenhuma estirpe resistente à tetraciclina, amoxicilina ou à rifabutina.

Na análise univariada, verificou-se que a resistência global de *H. pylori* à claritromicina foi superior nas crianças e jovens (idade <18 anos) e também no género masculino, embora as diferenças não tenham revelado significância estatística. No entanto, observou-se que os doentes com idades entre 19 e 39 anos tinham 2,15 vezes mais probabilidade de estarem infetados com estirpes de *H. pylori* resistentes

à claritromicina do que os doentes com idade acima dos 40 anos (46,7% vs 21,7%,  $p=0,022$ ; O.R.=2,15, IC95% [1,1-4,19]) (**Gráfico 2**). Em relação ao perfil de resistência global de *H. pylori* para o metronidazol observou-se um risco acrescido nos adultos quando comparados com as crianças e jovens com menos de 18 anos (31,6% vs 3,8%,  $p=0,0045$ ; OR=8,21, IC95% [1,17-57,57]) (**Gráfico 2**). Relativamente à levofloxacina, verificou-se uma resistência global superior nos adultos e no género feminino, sem significado estatístico.

## \_Discussão

A resistência aos antimicrobianos constitui hoje um dos maiores problemas a nível mundial e a resistência da bactéria gástrica *H. pylori* não é exceção.

Apesar das limitações do estudo, nomeadamente o viés de seleção inerente à população alvo, os resultados obtidos sugerem a existência de uma resistência primária elevada aos antibióticos de primeira e segunda linhas utilizados no tratamento da infeção por *H. pylori*. Acresce que, foram incluídos no estudo indivíduos que nunca fizeram terapêutica prévia para a infeção por *H. pylori*. Este facto revela, só por si, que as resistências encontradas resultam da exposição dos doentes a estes antibióticos para o tratamento de outras infeções, refletindo o seu reconhecido uso, por vezes empírico e excessivo.

Este facto está muito bem documentado num estudo multicêntrico Europeu recente sobre resistências de *H. pylori* aos antimicrobianos, no qual Portugal também participou (8). O estudo mostrou que a resistência primária de *H. pylori* à claritromicina e à levofloxacina foi significativamente mais elevada nos países da Europa Central e do Sul (>20%) do que nos países do Norte da Europa (<10%). Foi também demonstrada uma forte correlação entre as resistências de *H. pylori* e o consumo de antibióticos em ambulatório em cada país. Com base em dados de consumos, Portugal ocupava em 2005 a terceira posição no consumo de macrólidos e a primeira posição no consumo de quinolonas (8).

Diversos trabalhos mostram que a resistência à claritromicina decresce a taxa de efetividade da terapêutica tripla empírica até

artigos breves\_ n. 8

70% (5, 6). Em consequência, a Conferência de Maastricht III não recomenda a utilização desta terapêutica como primeira linha de um tratamento empírico, em países onde a taxa de resistência primária à claritromicina seja superior a 15-20% (9). Tendo em conta a resistência primária à claritromicina (34,3%) encontrada neste estudo, esta recomendação deve ser considerada em Portugal, principalmente quando existem alguns condicionamentos no nosso país relativos à disponibilidade de fármacos de segunda linha, como sejam a não comercialização do bismuto e da forma farmacêutica em xarope do metronidazol, ou o uso restrito da rifabutina devido ao problema das resistências na tuberculose (10). Assim, perante a resistência primária à claritromicina em Portugal, a melhor alternativa será a utilização de esquemas terapêuticos que incluam a levofloxacina. Contudo, e tendo em conta a elevada prevalência da infeção por *H. pylori* em Portugal (11), é de realçar que este estudo indicou igualmente uma resistência primária elevada à levofloxacina (24,5%), bem como a existência de estirpes resistentes em simultâneo à claritromicina e à levofloxacina, e até mesmo aos três antibióticos mais prescritos para o tratamento desta infeção.

Em conclusão, e cientes das limitações do estudo, este trabalho sugere fortemente a necessidade de uma vigilância ativa a nível nacional da infeção e das resistências por *H. pylori*, tendo em vista o estabelecimento de uma estratégia terapêutica fundamentada e assente em testes de suscetibilidade para *H. pylori* no nosso país.

Referências bibliográficas:

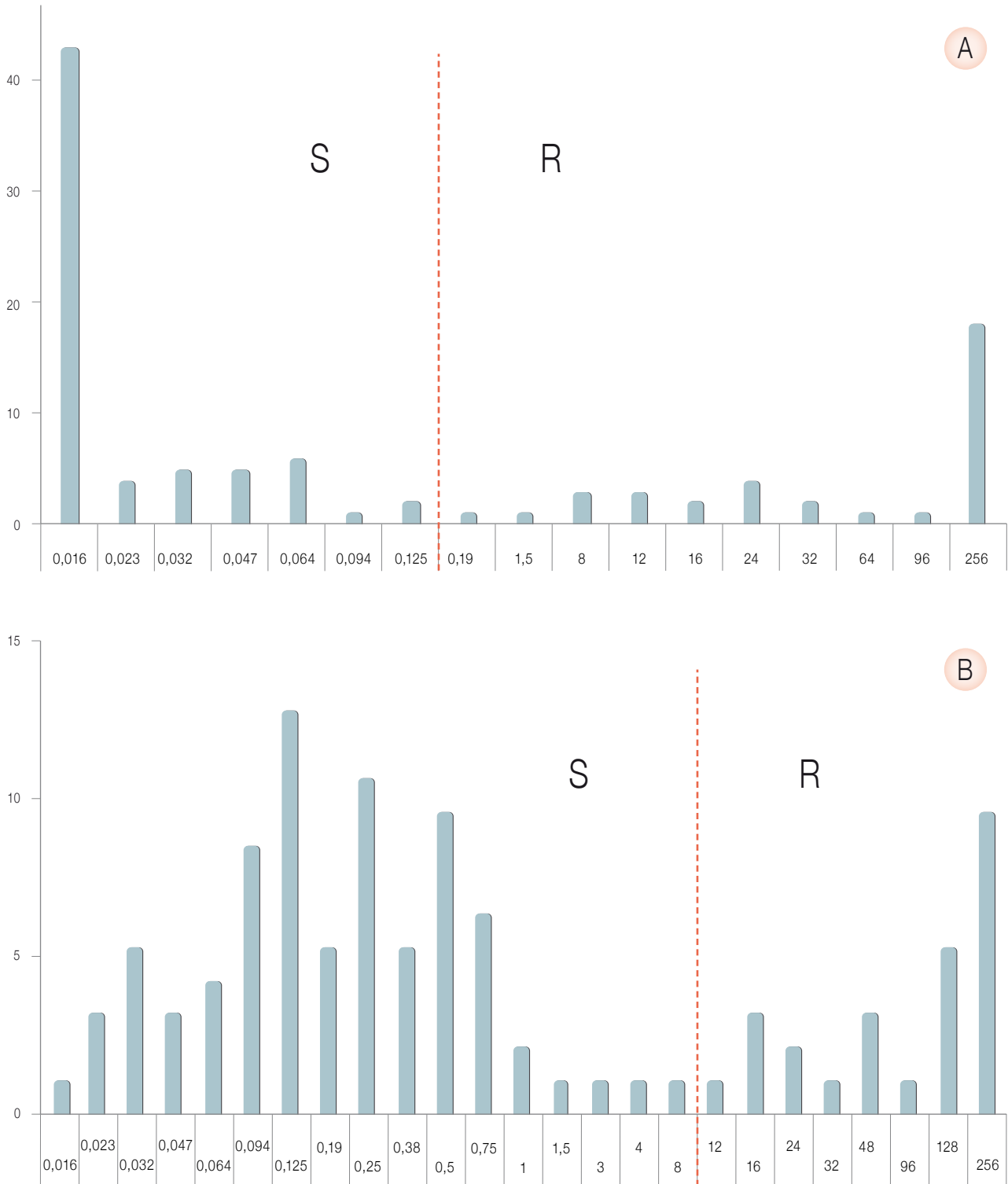
- (1) Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest.* 1997;100(4):759-62. [LINK](#)
- (2) Boyanova L, Mitov I. Geographic map and evolution of primary *Helicobacter pylori* resistance to antibacterial agents. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8(1):59-70.
- (3) Lind T, Veldhuyzen van Zanten S, Unge P, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* using one-week triple therapies combining omeprazole with two antimicrobials: the MACH I Study. *Helicobacter.* 1996; 1(3):138-44.
- (4) Mégraud F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut.* 2004;53(9):1374-84. [LINK](#)
- (5) Mégraud F. Current recommendations for *Helicobacter pylori* therapies in a world of evolving resistance. *Gut Microbes.* 2013;4(6):541-8.
- (6) Fischbach L, Evans EL. Meta-analysis: the effect of antibiotic resistance status on the efficacy of triple and quadruple first-line therapies for *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26(3):343-57. [LINK](#)
- (7) Wenzhen Y, Yumin L, Quanlin G, et al. Is antimicrobial susceptibility testing necessary before first-line treatment for *Helicobacter pylori* infection? Meta-analysis of randomized controlled trials. *Intern Med.* 2010;49(12):1103-9. [LINK](#)

- (8) Mégraud F, Coenen S, Versporten A, et al.; Study Group participants. *Helicobacter pylori* resistance to antibiotics in Europe and its relationship to antibiotic consumption. *Gut.* 2013;62(1):34-42.
- (9) Malfertheiner P, Mégraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut.* 2007;56(6):772-81. [LINK](#)
- (10) Almeida N, Romãozinho JM, Donato MM, et al. Triple Therapy with High-Dose Proton-Pump Inhibitor, Amoxicillin, and Doxycycline Is Useless for *Helicobacter pylori* Eradication: a Proof-of-Concept Study. *Helicobacter.* 2014;19(2):90-7.
- (11) Oleastro M, Pelerito A, Nogueira P, et al. Prevalence and incidence of *Helicobacter pylori* infection in a healthy pediatric population in the Lisbon area. *Helicobacter.* 2011;16(5):363-72.

Tabela 1: Distribuição das características demográficas e clínicas dos 102 doentes com infeção por *Helicobacter pylori*.

Variável	N	%
Idade (anos)	102	
Grupos etários		
0-4	2	2,0
5-14	15	14,7
15-19	9	8,8
20-39	30	29,4
40-59	33	32,4
≥ 60	13	12,7
Género		
Feminino	53	52,0
Masculino	49	48,0
Resultados endoscópicos		
Esofagite	12	12,5
Doença refluxo gastroesofágico	16	16,7
Gastropatia não ulcerosa	58	60,4
Normal	2	2,1
Outros	2	2,1
Úlcera péptica	6	6,3

Gráfico 1: Distribuição das concentrações mínimas inibitórias de (A) claritromicina e (B) metronidazol para *Helicobacter pylori*.



As linhas a tracejado correspondem aos cut-offs EUCAST para esta bactéria ("The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 4.0, 2014. <http://www.eucast.org>)

Tabela 2: Perfil de suscetibilidade aos antibióticos claritromicina, levofloxacina e metronidazol das 102 estirpes de *Helicobacter pylori*.

Perfil de suscetibilidade aos antibióticos			
Claritromicina	Levofloxacina	Metronidazol	Nº de doentes (%)
S	S	S	43 (42,2)
R	S	S	17 (16,7)
S	R	S	9 (8,8)
S	S	R	10 (9,8)
R	R	S	8 (7,8)
R	S	R	7 (6,9)
S	R	R	5 (4,9)
R	R	R	3 (2,9)
			102 (100%)

S = sensível R = resistente

Gráfico 2: Distribuição das frequências de resistência global de *Helicobacter pylori* aos antibióticos claritromicina, levofloxacina e metronidazol, por idade e género.

