

Sara Isabel de Sá Silva

Helicobacter pylori: Incidência e Evolução em Portugal

Monografia realizada no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacêutico do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Ricardo António Esteves Castro, e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2013



Eu, Sara Isabel de Sá Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2008010896, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade curricular de Acompanhamento Farmacoterapêutico.

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, 13 de Setembro de 2013.

Agradecimentos

No final de mais uma etapa tão importante da minha vida, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que contribuíram para o meu sucesso e que me ajudaram a chegar até aqui.

Ao Professor Ricardo António Esteves Castro, por toda a orientação cedida, por toda a ajuda e disponibilidade constantes.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra e seus professores, por me terem acolhido tão bem nestes 5 anos, por todos os conhecimentos que me foram transmitidos e por me terem feito de mim uma profissional.

Aos meus pais e irmã pelo apoio incondicional e carinho constante ao longo de todo o curso e de toda a minha vida. Por me encorajarem em todos os momentos e acreditarem nas minhas capacidades.

Ao meu namorado e amigos por terem tornado esta fase da minha vida completamente inesquecível, por estarem sempre ao meu lado, por todas as demonstrações de carinho, amor e amizade, por me acalmarem e por me alegrarem nos momentos mais difíceis.

A Coimbra por me ter recebido ainda como uma adolescente, e por me ter tornado uma adulta preparada para o futuro. Por todos os momentos de alegria e emoção, por todas as pessoas que colocou no meu caminho, por todo o seu encanto. Por se ter tornado na minha segunda casa.

Índice

| | |
|---|----|
| Resumo | 1 |
| Introdução | 2 |
| 1. O que é a Helicobacter pylori | 3 |
| 2. Diagnóstico | 5 |
| 2.1. Vantagens e Desvantagens | 7 |
| 3. Evolução da infecção por Helicobacter pylori | 8 |
| 3.1. Gastrite | 9 |
| 3.2. Úlcera gástrica e duodenal | 9 |
| 3.3. Cancro gástrico | 10 |
| 4. Tratamento – considerações introdutórias | 10 |
| 4.1. Tratamentos actualmente usados em Portugal | 11 |
| 4.2. Resistências Farmacológicas | 12 |
| 5. Helicobacter pylori em Portugal | 13 |
| Incidência, Tratamento e Aconselhamento farmacêutico | |
| 6. Casos clínicos | 14 |
| 7. Estudos de incidência da infecção por Helicobacter pylori em Portugal | 15 |
| 8. Folheto informativo | 17 |
| Conclusão | 19 |
| Bibliografia | 20 |

Resumo

O objectivo desta monografia é fazer uma abordagem da incidência de infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* na população portuguesa, assim como, proceder a um levantamento das principais evoluções desta patologia.

Uma vez que a infecção através desta bactéria é um assunto bastante actual, resolvi fazer também uma pesquisa mais aprofundada acerca da mesma, e dos esquemas terapêuticos mais utilizados.

Durante a realização desta monografia procedi à recolha de diversa informação, recorrendo para o efeito à informação disponibilizada em farmácias, informação científica, nomeadamente estudos em que foram abordados o tema da incidência da infecção por *H.pylori* e as suas evoluções, assim como à realização de questões a utentes que sofrem desta patologia da Farmácia Figueiredo e Farmácia Confiança. Toda esta informação foi bastante útil no que diz respeito à análise da incidência da infecção.

Outro dos principais objectivos desta monografia é alertar os utentes para a existência desta patologia, para a sua declarada incidência no nosso país, os seus factores de risco e as suas evoluções. Infelizmente, apercebi-me que os utentes ainda não estão totalmente sensíveis e informados acerca do tema em questão. De forma a tentar ajudar a sensibilizar os utentes e a contrariar esta tendência, elaborei um folheto informativo, a ser disponibilizado em farmácias, contendo nomeadamente, informações acerca da bactéria, as suas evoluções, o seu diagnóstico e o seu tratamento. O folheto informativo será um complemento do atendimento farmacêutico, em que se cede todas as informações relevantes, para utentes que apresentem sintomas associados a esta doença.

Introdução

‘Ainda mais entusiasmantes são certas espirais que encontro constantemente no estômago de cães e, para além de serem numerosas na camada de muco que envolve a mucosa, penetram no lúmen da glândula do piloro e do fundo, e por vezes alcançam as glândulas do baixo.’ ^[1]

Foi com estas palavras que, pela primeira vez, em 1892, o patologista italiano Giulio Bizzozero descreveu a presença de helicobacters no estômago de mamíferos, mais propriamente em cães.

A *H.pylori* foi identificada por Warren e Marshall em 1982, sendo que esta descoberta valeu aos dois investigadores australianos o Prémio Nobel da Medicina em 2005. ^[2]

Foi demonstrado que, entre 70% a 100% dos pacientes com gastrites, úlceras gástricas e duodenais, estão infectados com *H.pylori*. ^[3] Esta bactéria infecta mais de metade da população mundial, e é mais comum nos países tropicais e em desenvolvimento. ^{[3] [4]}

A grande maioria da população infectada com a *H.pylori* não apresenta sintomas e não desenvolve complicações. No entanto, a *H.pylori* pode provocar diversos problemas no aparelho digestivo, incluindo gastrites, úlceras e, muito menos frequentemente, cancro do estômago e linfomas gástricos MALT.

Em Portugal cerca de 83% da população adulta encontra-se infectada, e 50% das crianças também. ^[3]

Tendo em conta esta dura realidade e estando cada vez mais em contacto com casos de infecção por *H.pylori*, achei interessante e pertinente abordar este tema tão actual, de forma a ganhar mais conhecimentos acerca deste assunto, e de forma a poder transmitir alguns conhecimentos importantes aos utentes.

Assim, espero conseguir elucidar os utentes sobre esta patologia, e consciencializar acerca da sua incidência em Portugal e no mundo, da sua via de transmissão e das suas evoluções.

I. O que é a *Helicobacter Pylori*?

Morfologicamente, a *H.pylori* é uma bactéria Gram negativa espiral, com 3,5 mcm de comprimento e 0,6 mcm de largura e com 4 a 7 flagelos no seu final. Nos tecidos, a *H.pylori* aparece com a forma espiral e fica perto das células epiteliais mucosas gástricas e nas glândulas mucosas. [5]

A sua morfologia e os seus flagelos contribuem e facilitam a sua mobilidade na camada mucosa. A *H.pylori* é microaerofílica, o que significa que prefere uma quantidade reduzida de oxigénio para o seu crescimento. De forma a sobreviver ao ambiente ácido do estômago, a *H.pylori* secreta uma enzima chamada urease, que converte a ureia química em amónia. A produção de amónia em volta da *H.pylori* neutraliza a acidez do estômago, tornando o ambiente mais hospitaleiro para a bactéria. Adicionalmente, a forma helicoidal da *H.pylori* permite que esta se junte à camada mucosa, que é menos ácida que o espaço interior, ou lúmen, do estômago. Dotadas de grande mobilidade, as helicobacters podem atravessar a mucosa gástrica e aderir-se às células epiteliais. [6]

A colonização do estômago pela *H.pylori* depende do nível de pH presente. Tanto pH altamente ácidos como pH altamente alcalinos, não permitem a sobrevivência da bactéria. A *H.pylori* apenas consegue sobreviver em meios com pH entre 1,5 e 7,5.

Conforme se ilustra na Figura 1, a *H.pylori* infecta entre 70% a 90% da população em países em desenvolvimento e cerca de 30% em países desenvolvidos, onde é muito menos comum em pessoas jovens. Esta diferença deve-se às melhores condições de higiene existentes nos países desenvolvidos.

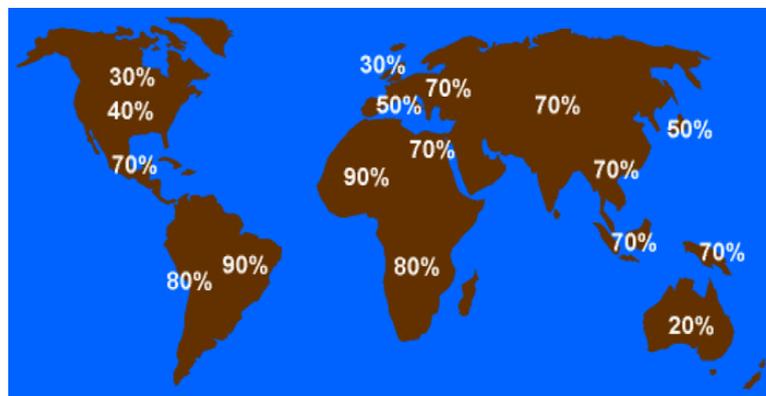


Figura 1 – Distribuição da infecção por *H.pylori* no mundo [4]

Em Portugal cerca de 83% da população adulta encontra-se infectada, sendo em grande parte dos casos a infecção adquirida na infância, o que significa que se prolongará ao longo de vários anos. Cerca de 50 % das crianças portuguesas com 8 anos de idade também se encontram infectadas.^[3]

Foi demonstrado que a *H.pylori* é adquirida na infância, principalmente através da via fecal-oral (por comida e água contaminadas), e persiste ao longo da vida do doente.

A *H.pylori* coloniza o epitélio do estômago e do duodeno, provocando alterações fisiológicas negativas nas células, pois liberta certas enzimas e toxinas e activa o sistema imunitário. Isto pode levar a casos de inflamação nas paredes do estômago (gastrite crónica) ou duodeno (duodenite), a alterações da produção de ácido gástrico e consequente destruição de tecidos. Um quadro patológico de gastrite crónica pode culminar em úlceras pépticas e, por outro lado, a *H.pylori* é também considerada um importante factor de risco no desenvolvimento de cancro do estômago e linfoma gástrico MALT.^[3]

A destruição tecidual é mediada por resíduos da urease: mucinase, fosfolipase, e pela actividade da citotoxina formadora de vacúolos. A citotoxina formadora de vacúolos lesiona as células epiteliais e, juntamente com a urease, estimula a resposta inflamatória. Como resultado destas alterações, o estômago e o duodeno tornam-se mais vulneráveis à acção dos sucos digestivos.^[3] A *H.pylori* defende-se da fagocitose e da morte intracelular através da produção de superóxido dismutase e de catalase. Na Figura 2 pode-se ver, de forma esquematizada, os factores de virulência da *H.pylori*.

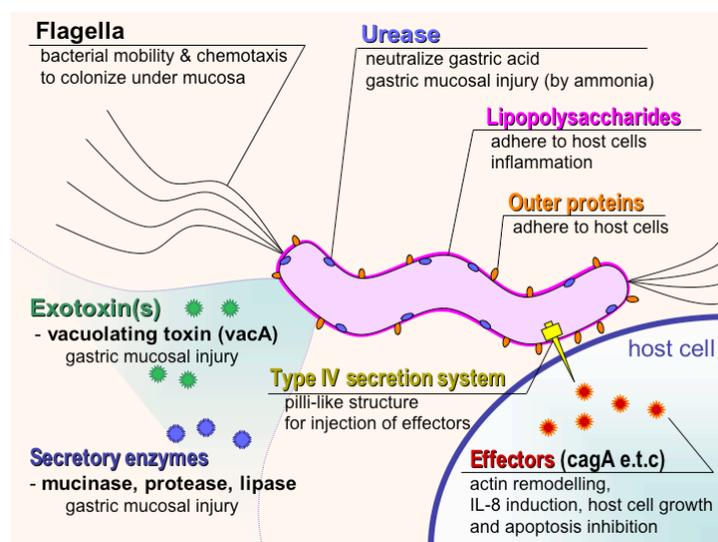


Figura 2 – Factores de Virulência da *H.pylori* ^[7]

A maior parte da população com gastrites crónicas e duodenites não apresenta sintomas. No entanto, algumas pessoas desenvolvem problemas mais sérios, incluindo úlceras estomacais e duodenais. As úlceras podem provocar uma diversidade de sintomas, tais como: dor e desconforto, sensação de inchaço, sensação de enfiamento após a ingestão de uma pequena quantidade de comida, falta de apetite, náuseas e vómitos, fezes escuras, sangramento de úlceras que podem causar fadiga.

Menos frequentemente, a gastrite crónica causa alterações anormais no revestimento do estômago, que pode levar a certas formas de cancro. Não é comum o desenvolvimento de cancro resultante da infecção por *H.pylori*. No entanto, devido ao elevado número de pessoas em todo o mundo que são infectadas com *H.pylori*, esta é considerada uma importante causa de cancro do estômago. As pessoas que vivem em países em que a infecção por *H.pylori* ocorre em idades jovens, sofrem um maior risco de ter cancro do estômago.^[8]

2. Diagnóstico

A escolha de um teste pode depender de questões relacionadas com o custo, disponibilidade, situação clínica, prevalência da infecção e a presença de alguns factores que podem influenciar os resultados (presença de sangue no lúmen gastrointestinal, antibióticos e inibidores da bomba de protões).

O teste respiratório e a pesquisa de antígeno nas fezes são, pela sua precisão, os métodos não invasivos de eleição. Estão especialmente indicados nas situações de abordagem inicial da dispepsia não investigada. São também adequados para avaliação do estado clínico após a terapêutica de erradicação, devendo ser respeitado um intervalo mínimo de, quatro semanas (no caso do teste respiratório) e de 6-12 semanas (no caso da pesquisa de antígeno nas fezes) após o final do tratamento, de forma a evitar resultados falso-negativos. O teste de pesquisa de antígenos nas fezes apresenta uma sensibilidade de 91% e uma especificidade de 93%.^[9]

No teste respiratório o doente ingere uma solução de ureia que contém carbono marcado (¹⁴C ou ¹³C). Caso o doente esteja infectado, a bactéria degrada a ureia, através da enzima urease, em amónia e carbono marcado, sendo este último libertado. Este por sua vez é exalado, sendo assim detectado na respiração. A *H.pylori* sintetiza uma quantidade enorme de urease, sendo esta muito importante no seu metabolismo e virulência (é também

necessária para colonizar a mucosa gástrica). Este método tem uma sensibilidade de 96 a 98%. [10] Na Figura pode-se ver o esquema do funcionamento deste teste.

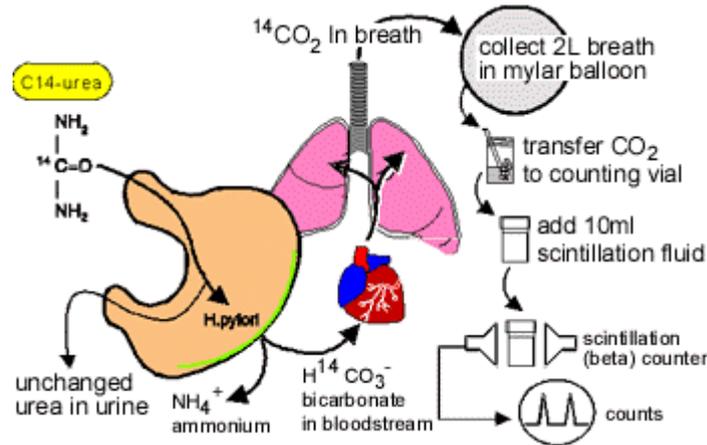


Figura 3 – Esquema do funcionamento do teste respiratório [5] [10]

Relativamente aos testes associados à endoscopia digestiva alta, atribui-se uma precisão diagnóstica semelhante quer à pesquisa histológica em fragmentos biópsicos quer ao teste rápido da urease. Estão indicados sempre que o contexto clínico justifica a realização da endoscopia, devendo ser efectuadas biopsias do corpo e antro gástricos.

A serologia é o método usualmente empregue nos estudos epidemiológicos. Neste teste é avaliada a presença de anticorpos para a *H.pylori*. Se os anticorpos estiverem presentes na amostra, a pessoa está infectada com *H.pylori* ou esteve nos últimos 3 anos. Este teste deve também ser considerado em algumas situações clínicas (designadamente nas úlceras hemorrágicas, linfoma MALT e doentes medicados com inibidores da bomba de prótons ou antibióticos) por ser o único teste diagnóstico que não é susceptível de ser afectado pela terapêutica antibiótica ou terapêutica anti-secretora. Está contra-indicada no controlo e avaliação da terapêutica de erradicação, uma vez que os anticorpos anti-*H.pylori* podem persistir prolongadamente após a eliminação da infecção. Este método tem uma acuidade diagnóstica de 80 a 84%. [9]

Na Tabela I pode-se observar, de um forma esquemática, os testes de diagnósticos mais utilizados e a sua classificação.

| | | |
|--------------------------|---------------|--|
| Testes Directos | NÃO INVASIVOS | Teste respiratório |
| | | Pesquisa de antigénios <i>H.pylori</i> nas fezes |
| | INVASIVOS | Endoscopia digestiva alta |
| | | Biópsia |
| Teste rápido da urease | | |
| Testes Indirectos | Serologia | Pesquisa de anticorpos anti- <i>H.pylori</i> |

Tabela I – Classificação dos testes de diagnóstico ^[9]

2.1. Vantagens e Desvantagens ^[11]

TESTE RESPIRATÓRIO

Vantagens: Método de diagnóstico preciso, prático e de fácil execução.

PESQUISA DE ANTIGÉNIOS NAS FEZES

Vantagens: A sua realização é apropriada quando se pretende pesquisar múltiplas espécies simultaneamente.

TESTE RÁPIDO DA UREASE

Vantagens: Execução rápida e simples.

Desvantagens: Alguns testes comerciais não são totalmente sensíveis antes de 24 horas

SEROLOGIA

Vantagens: Está indicada a sua realização em situações específicas: hemorragia por úlcera péptica, atrofia gástrica, linfoma MALT, uso recente ou prolongado de IBP ou antibióticos

3. Evolução da infecção por *H.pylori*

A principal patologia causada pelo *H.pylori* é a inflamação da mucosa gástrica. Existem três patologias intimamente relacionadas com a *H.pylori*: gastrite crónica, úlcera duodenal e/ou gástrica e cancro gástrico. Na Figura 4 pode-se observar as várias patologias associadas à *H.pylori* e as suas percentagens de incidência.

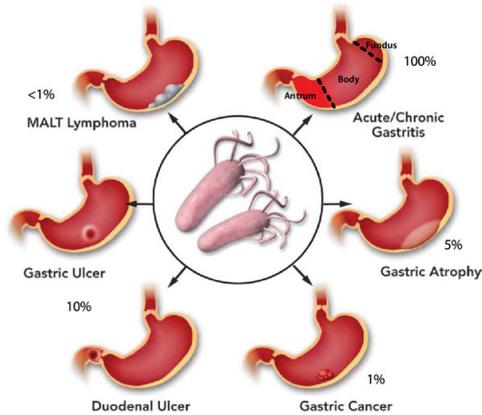


Figura 4 – Principais patologias gastrointestinais associadas à infecção por *H.pylori* [12]

Estas diferentes evoluções podem ser atribuídas à diferente susceptibilidade de cada pessoa, à virulência da estirpe da bactéria, à idade em que ocorre a infecção, a factores genéticos, a factores ambientais, entre outros. Entre os factores de risco gastrointestinais gerais relacionados com o doente estão a idade superior a 60 anos, um historial de úlcera péptica ou complicações e existência de uma patologia associada ou grave. Também contribuem para aumentar o risco gastrointestinal a medicação simultânea com anti-coagulantes ou corticosteróides, e a utilização de AINE's (principalmente se em doses altas ou administração de 2 AINE's em simultâneo).^[9] Na Tabela 2 podem observar-se, esquematicamente, os factores de risco para a infecção por *H.pylori*.

| | |
|---|--|
| FACTORES RELACIONADO COM O DOENTE | Idade superior a 60 anos |
| | História de úlcera péptica ou complicações |
| | Patologia associada ou grave |
| FACTORES RELACIONADOS COM O MEDICAMENTO | Utilização de AINE's agressivos |
| | Utilização de doses altas ou de 2 AINE's em simultâneo |
| | Medicação simultânea com anticoagulante |
| | Medicação simultânea com corticosteroides |

Tabela 2 – Factores de risco relacionados com o doente e com a medicação [9]

3.1. Gastrite

A mais frequente patologia associada à infecção por *H.pylori* é a gastrite crónica simples, não sendo acompanhada por alterações significativas na secreção do ácido gástrico e não leva a complicações de maior gravidade.

Apesar desse facto, a gastrite crónica causada pela *H.pylori* pode evoluir, em determinadas condições, para gastrite atrófica. A gastrite atrófica destrói as células epiteliais que produzem ácidos e enzimas digestivas, e em alguns casos evolui para metaplasia intestinal, que, por sua vez, evolui em circunstâncias especiais para displasia gástrica. Consequentemente podem levar ao aparecimento de dois tipos de cancro: o cancro gástrico e o linfoma gástrico MALT (mucosa-associated lymphoid tissue)^[13] (Tabela 3). A infecção por *H.pylori* está associada a 70% dos casos de gastrite crónica.

| Taxa de Progressão para Cancro Gástrico | % por ano |
|--|------------------|
| Gastrite Atrófica | 0-1,8% |
| Metaplasia Intestinal | 0-10% |
| Displasia Gástrica | 0-73% |

Tabela 3 – Evolução das diferentes lesões pré-malignas induzidas por *H.pylori* para cancro ^[14]

3.2. Úlcera Gástrica e Duodenal

A *H.pylori* enfraquece a mucosa protectora que envolve o estômago e o duodeno. Tanto o ácido gástrico como a bactéria irritam o revestimento e provocam uma ferida, ou úlcera.

A doença ulcerosa ocorre em 15% das pessoas infectadas pela *H.pylori* e é caracterizada por lesões inflamatórias na região antral ou no corpo do estômago, aumento da produção de gastrina e da secreção ácida.

Juntamente com a *H.pylori*, o uso de AINE's e o tabagismo também promovem a formação de úlceras.

Cerca de 30 a 60% dos doentes com úlcera gástrica estão infectados pela *H.pylori*, sendo que, hoje em dia, 70% dos doentes que sofrem de úlcera duodenal encontram-se infectados pela bactéria. ^[15]

A gastrite com predomínio antral está associada à formação de úlcera duodenal. A gastrite que envolve predominantemente o corpo do estômago pode predispor ao desenvolvimento de úlceras gástricas, atrofia gástrica e finalmente cancro gástrico. ^[14]

A importância da *H.pylori* na patologia da úlcera péptica está amplamente demonstrada. O declínio global da prevalência de úlceras pépticas nos países ocidentalizados para ser consequência directa da diminuição generalizada da taxa de prevalência desta infecção

3.3. Cancro Gástrico

Em Portugal, a incidência de cancro gástrico é de 19,2 em 100000 nos homens e de 9,2 em 100000 nas mulheres, sendo a maior na União Europeia em 2008. ^[16]

A *H.pylori* foi considerada um factor cancerígeno relativamente à sua relação com o surgimento do cancro gástrico. A gastrite induzida pela infecção da *H.pylori* é considerado um dos factores de maior risco para o desenvolvimento de cancro do estômago. O adenocarcinoma gástrico desenvolve-se apenas em cerca de 1% dos indivíduos infectados pela bactéria. O risco de vir a desenvolver a doença depende de interacções entre o agente patogénico e o hospedeiro.

O adenocarcinoma gástrico é classificado em dois tipos histológicos diferentes: um intestinal e outro difuso. O primeiro predomina em populações de alto risco e é mais comum em pessoas de idade avançada. É precedido por várias alterações histológicas, tais como gastrite, atrofia intestinal, metaplasia e displasia. A evolução histológica deste adenocarcinoma leva implícitas alterações histológicas descritas nas infecções por *H.pylori*. Desta forma, a *H.pylori* é considerada um dos factores responsáveis pelo desenvolvimento do cancro gástrico. O adenocarcinoma de tipo difuso é menos comum, e manifesta-se em populações de menor risco, compostas por grupos de gente jovem. ^[15]

A infecção por *H.pylori* está associada a 60% dos doentes com cancro gástrico.

4. Tratamento - Considerações Introdutórias

Demonstrou-se que a *H.pylori* dificilmente é tratada com sucesso através de uma monoterapêutica antimicrobial.

Doentes com um historial de úlcera péptica, gastrite atrófica, linfoma gástrico MALT, dispepsia funcional ou com parentes de primeiro grau doentes com cancro gástrico, devem proceder à erradicação da bactéria.

O tratamento de erradicação da *H.pylori* envolve sempre mais do que um medicamento e dura entre 7 a 14 dias.

A maioria dos tratamentos inclui:

- INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES: provoca a diminuição da produção de ácido gástrico, que ajuda na cura dos tecidos danificados; (Lansoprazol 30 mg duas vezes por dia, Omeprazol 20 mg duas vezes por dia, Pantoprazol 40 mg duas vezes por dia, Rabeprazol 20 mg duas vezes por dia, ou Esomeprazol 40 mg uma vez por dia).

- ANTIBIÓTICOS: reduzem o risco de falha no tratamento.

Em 1993, no encontro 'Digestive Disease Week', Bazzoli e os seus colegas apresentaram a primeira terapêutica tripla baseada em PPI com uma grande eficácia, com omeprazol, metronidazol e claritromicina. Desde aí, apesar de outras terapêuticas baseadas em PPI terem sido cuidadosamente estudadas e propostas, a terapêutica tripla de um inibidor da bomba de protões, claritromicina e amoxicilina/metronidazol foi a mais recomendada no tratamento da erradicação. No entanto, infelizmente, a taxa de erradicação da terapêutica tripla não excede os 80%.^[17]

4.1. Tratamentos actualmente usados em Portugal

TRATAMENTOS DE 1ª LINHA: Em regiões em que a taxa de resistência à claritromicina é baixa (inferior a 15-20%), como é o caso da população adulta em Portugal, o tratamento de 1º linha deve concordar uma associação entre um inibidor da bomba de protões, claritromicina e amoxicilina/metronidazol.^{[9] [11]} Na Tabela 4 pode-se verificar os esquemas de tratamento usualmente usados em primeira linha.

| | |
|---------------------------|---|
| TRATAMENTO DE 1ª LINHA | IBP 2id + Claritromicina 500mg 2id + Amoxicilina 1g 2id (7 dias) |
| | IBP 2id + Claritromicina 500mg 2id + Metronidazol 500 mg 2id (7 dias) |

Tabela 4 – Esquemas terapêuticos usados em primeira linha^{[9] [11]}

Visto que no nosso país, a prevalência de resistência ao metronidazol é inferior a 40%, há uma ligeira vantagem e eficácia clínica dos regimes terapêuticos com metronidazol, relativamente aos regimes terapêuticos com amoxicilina.^[9]

TRATAMENTOS DE 2ª LINHA: A resistência à claritromicina está a aumentar significativamente devido ao seu excessivo uso no tratamento de infecções do tracto respiratório. Desta forma, esta resistência é considerado o principal factor responsável pela falha dos tratamentos de 1ª linha na erradicação da *H.pylori*. Após o insucesso do tratamento de 1ª linha, as terapêuticas quádruplas baseadas em compostos de bismuto surgem como a melhor opção. Em Portugal estes compostos não se encontram disponíveis, desta forma é recomendada uma associação de IBP, metronidazol e amoxicilina/tetraciclina. [9] Na Tabela 5 estão esquematizados os tratamentos normalmente usados em segunda linha.

| | |
|---------------------------|--|
| TRATAMENTO DE 2ª LINHA | IBP 2id + Subcitrato/subsalicilato de bismuto 120 mg 4id + Metronidazol 500mg 3id + Tetraciclina 500 mg 4id (14 dias) |
| | IBP + Metronidazol 500mg 2id + Amoxicilina 1g 2id/Tetraciclina 500mg 4id (14 dias) |

Tabela 5 – Esquemas terapêuticos usados em segunda linha [9] [11]

Devido ao grande impacto da resistência à claritromicina, foi recomendada a realização de um exame cultural e de testes de sensibilidade antimicrobiana (TSA), em doentes cujas taxas de resistência alcancem os 15% a 20%. [11]

No caso de falha do tratamento de 2ª linha, as terapêuticas seguintes devem também ter em consideração testes de sensibilidade antimicrobiana. Já foi demonstrado que são obtidas taxas de erradicação mais elevadas quando os antibióticos são seleccionados tendo em conta os testes de sensibilidade antimicrobiana. [11]

Um estudo tinha as seguintes estratégias: a) tratamento com terapêutica quádrupla e em caso de falha administração do tratamento de 1ª linha IBP + Claritromicina + Amoxicilina, b) tratamento com IBP + Claritromicina + Amoxicilina, e em caso de falha administração da terapêutica quádrupla. A taxa de erradicação da primeira estratégia foi 73% e da segunda foi 92%. [18]

4.2. Resistências Farmacológicas

A eficácia da terapêutica tripla de 1ª linha tem vindo a diminuir devido a um aumento das resistências a antibióticos. As resistências a antibióticos pela *H.pylori* são: 17,2% a Claritromicina, 26,7% ao Metronidazol, 11,2% a Amoxicilina e 16,2% a Levofloxacina.

O uso das terapêuticas triplas de 1ª linha apenas é recomendado em regiões onde a resistência à Claritromicina é inferior a 15% a 20%. [9]

Em caso de um esquema terapêutico falhar, o médico não deverá voltar a prescrever a mesma combinação de antibióticos dado que, a *H.pylori* facilmente se torna resistente ao metronidazol e à claritromicina. ^[19]

No decorrer de um estudo, uma vez ocorrida uma falha do tratamento de 1ª linha IBP + Claritromicina + Amoxicilina, uma parte dos doentes voltou a receber a mesma terapêutica e outra parte recebeu um tratamento de 2ª linha IBP + Amoxicilina + Metronidazol. A taxa de erradicação com a mesma terapêutica foi 53%, e com o tratamento com IBP + Amoxicilina + Metronidazol foi 81%.^[18] Mais uma vez foi demonstrada a importância de não administrar os mesmos antibióticos em tratamentos consecutivos.

Está demonstrado que a eficácia dos diferentes tratamentos existentes (incluindo da típica terapêutica tripla) varia muito conforme a região geográfica. Hoje em dia, já existem alternativas, igualmente eficazes, à terapêutica tripla, que podem ser usadas em adultos e crianças, como por exemplo a terapêutica sequencial (Inibidor da bomba de prótons + Amoxicilina durante 5 dias, e depois Inibidor da bomba de prótons + Claritromicina + Metronidazol por mais 5 dias).

5. *Helicobacter pylori* em Portugal:

Incidência, Tratamento e Aconselhamento Farmacêutico

Ao longo dos últimos meses procedi à recolha de diversa informação em várias farmácias, relacionada com o tema da infecção por *H.pylori* e a sua incidência, evolução e tratamento em Portugal. No que diz respeito à incidência em Portugal, constatei que a maioria dos doentes infectados e a fazer tratamentos para a erradicação são mulheres com idades superiores a 50 anos. Os esquemas terapêuticos mais utilizados são os de 1ª linha, nomeadamente Inibidor da bomba de prótons + Claritromicina + Amoxicilina.

Na minha opinião, o aconselhamento por parte dos farmacêuticos poderia ser um pouco mais completo. Muitas vezes, doentes dirigem-se às farmácias com queixas de azia, dificuldade em fazer a digestão, enfartamento, entre outros, e o profissional de saúde, usualmente, dispensa um MNSRM (que por um lado aliviam os sintomas, mas por outro, mascaram a própria doença). A meu ver, o profissional de saúde deveria adoptar uma postura mais proactiva e deveria questionar o doente acerca da duração dos sintomas, e consequentemente aconselhar o doente a realizar um exame médico. O doente tem o direito de ser alertado para a existência desta bactéria e para uma possível infecção pela mesma.

As receitas em que estão prescritos esquemas terapêuticos de erradicação da *H.pylori* são facilmente identificáveis pelo farmacêutico, uma vez que a prescrição de dois antibióticos em conjunto é muito incomum. Em casos de infecção diagnosticada, e no momento em que o doente apresenta na farmácia a receita com o esquema terapêutico da erradicação da bactéria, o farmacêutico deveria ceder todas as informações acerca da posologia, acerca da patologia e deve também aconselhar o doente quanto ao tipo de alimentação que deve ter, excluindo, assim, certos alimentos (café, alimentos ácidos, alimentos picantes, e comidas condimentadas, no geral).

Quando ocorre um acompanhamento farmacêutico, o profissional de saúde deve observar os sinais e sintomas que possam sugerir problemas relacionados com a medicação: reacções adversas ou resposta terapêutica inadequada. Na Tabela 6 estão descritos as principais reacções adversas medicamentosas.

| | |
|--------------------------------|---|
| INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES | Cefaleias e diarreia |
| CLARITROMICINA | Desconforto gastrointestinal, diarreia e paladar alterado |
| AMOXICILINA | Desconforto gastrointestinal, diarreia e cefaleias |
| METRONIDAZOL | Paladar metálico, dispepsia |
| TETRACICLINA | Desconforto gastrointestinal, fotosensibilidade |
| SUBCITRATO DE BISMUTO | Escurecimento da língua e fezes, náuseas e desconforto gastrointestinal |

Tabela 6 – Principais Reacções Adversas Medicamentosas ^[20]

6. Casos Clínicos

Durante a minha pesquisa deparei-me com alguns casos clínicos interessantes e pertinentes:

Caso I: Senhora com idade perto dos 70 anos, com gastrite crónica e com asma. Na realização de uma endoscopia digestiva alta foi-lhe diagnosticada a infecção por *H.pylori* (provável responsável pela gastrite crónica da doente). A senhora dirige-se à farmácia com uma receita com o seguinte esquema terapêutico: Omeprazol + Claritromicina + Amoxicilina. Por vários meses a senhora dirigia-se à farmácia com o mesmo esquema terapêutico, no qual apenas diferia o Inibidor da bomba de protões (de Omeprazol para

Lansoprazol). Só ao fim de longos meses este tratamento foi eficaz, e conseguiu-se erradicar a bactéria. No entanto, sofre de asma e tem como medicação Lopicortinolo (um corticosteróide). Como já vimos, doentes a fazer o esquema de erradicação da *H.pylori* e a tomar simultaneamente corticosteróides constitui um factor de risco. Esse facto pode ter sido um dos responsáveis pela demora e dificuldade da erradicação da bactéria.

Caso 2: Senhora com 62 anos com gastrite crónica. Em 2010, no decorrer de uma endoscopia alta com biopsia foi descoberta a infecção por *H.pylori* (provável responsável pela gastrite crónica). Foi-lhe prescrita o esquema de tratamento triplo: Omeprazol + Claritromicina + Amoxicilina. O tratamento de erradicação revelou-se eficaz e na endoscopia seguinte, a bactéria já não foi detectada. No entanto, foi-lhe detectada uma displasia (muitas vezes associada à gastrite crónica) e em 2012 foi operada ao estômago. Em Abril de 2013 realizou uma nova endoscopia e encontrava-se tudo nas condições desejadas.

7. Estudos da incidência da infecção por *H.pylori* em Portugal

De forma a consolidar os conhecimentos acerca da incidência desta patologia em Portugal, pesquisei em bases de dados científicas, estudos recentes sobre o tema.

Um dos estudos chama-se '*Prevalence, incidence and risk factors for Helicobacter pylori infection in a cohort of Portuguese adolescents*'.^[21]

Em 2003, uma amostra de adolescentes de 13 anos foi recrutada de todas as escolas do Porto (27 públicas e 24 privadas). Foram feitas recolhas de sangue a 1312 alunos para analisar a prevalência da infecção. No entanto, para o estudo da incidência da infecção, apenas foram feitas recolhas a 280 alunos. Procedeu-se à pesquisa e quantificação dos anticorpos anti-*H.pylori* através de ensaios ELISA.

A prevalência obtida foi de 66,2%, menor em adolescentes a frequentar escolas privadas e maior em adolescentes com muitos irmãos, a viver em casas com muitos agregados familiares, e com hábitos tabagísticos. A incidência foi de 4,1/100 pessoas, e, mais uma vez, os hábitos tabagísticos e a frequência em escolas públicas foram considerados factores de risco.

Pode-se concluir que os hábitos tabagísticos e a frequência em escolas públicas estão ligados à incidência da infecção. Por outro lado, a prevalência e a incidência da infecção por

H.pylori mostrou-se ser alta, sugerindo, assim, que o cancro gástrico vai continuar a ser um factor de preocupação e problema de saúde desta geração de Portugueses.

O segundo estudo chama-se '*Prevalence and Incidence of Helicobacter pylori Infection in a Healthy Pediatric Population in the Lisbon Area*'. [22]

Entre Janeiro de 2002 e Outubro de 2003, 844 crianças de Lisboa, com idades compreendidas entre 0 e 15 anos, foram escolhidas aleatoriamente para participar neste estudo. A cada criança foi recolhida uma amostra de fezes para um recipiente estéril, e conservado de modo a não diminuir a concentração de antigénios *H.pylori*.

Das 844 crianças que participaram no estudo da prevalência e obtiveram um resultado negativo, 296 participaram no estudo da incidência (no qual eram vistas de 6 em 6 meses durante 3 anos). Os antigénios presentes nas amostras de fezes foram determinados através de ensaios imunoenzimáticos.

A prevalência da infecção por *H.pylori* foi de 31,6% (similar entre meninos e meninas).

A incidência obtida foi de 11,6/100 pessoas, e a principal idade de aquisição da infecção foi de 6,3 anos. (Figura 5)

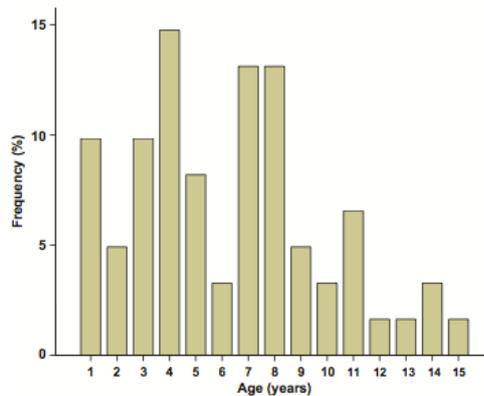


Figura 5 – Frequência de aquisição da infecção por idades [21]

Como esperado, ocorreu uma diminuição da infecção à medida que as idades das crianças aumentavam, e as crianças com 4 anos de idade foram o grupo onde se verificou maior incidência (conjuntamente com as crianças de 7 e 8 anos de idade).

Neste estudo, os únicos factores de risco associados à infecção por *H.pylori* foram: a partilha do quarto com outras crianças e a frequência de jardins de infância, enfatizando a importância da transmissão através do contacto directo entre pessoas.

Pode-se concluir então que a prevalência da infecção por *H.pylori* em crianças ainda é elevada em Portugal. (Tabela 7)

| GRUPO DE IDADES | INCIDÊNCIA/100 CRIANÇAS POR ANO |
|-----------------|---------------------------------|
| 0-5 | 11,5 |
| 6-10 | 13,0 |
| 10-15 | 10,5 |
| 16-19 | 0 |

Tabela 7 – Incidência da infecção nos diferentes grupos de idades

8. Folheto Informativo

Dada a elevadíssima percentagem de pessoas infectadas, assim como a falta de informação da generalidade da população, achei interessante elaborar um folheto informativo. (Figura 6)

Efectivamente, ao disponibilizar estes folhetos em farmácias e com o auxílio dos profissionais de saúde, pretendo de alguma forma contribuir, para que a população portuguesa esteja mais atenta, alertada e sensível a esta patologia e para as doenças que podem advir da mesma.

HELICOBACTER PYLORI

H. PYLORI É...

uma bactéria Gram negativa espiral, com 3,5 mcm de comprimento e 0,6 mcm de largura e com 4 a 7 flagelos no seu final.

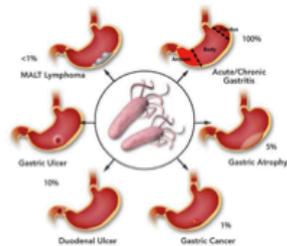


A *H.pylori* aloja-se nas paredes do estômago e do duodeno, provocando alterações fisiológicas negativas nas células.

Esta bactéria pode ser transmitida através do contacto directo pessoa-pessoa, e através de transmissão fecal-oral.

PODE PROVOCAR...

- ⇒ GASTRITE (inflamação nas paredes do estômago): a gastrite crónica simples é a mais frequente patologia associada à infecção por *H.pylori* não sendo acompanhada de complicações de maior gravidade. No entanto, a gastrite crónica pode evoluir, em determinadas condições, para gastrite atrófica, e desta para estados precedentes ao cancro gástrico.
- ⇒ ÚLCERAS ESTOMACAIS E DUODENAIS: A doença ulcerosa ocorre em 15% das pessoas infectadas pela *H.pylori* e é caracterizada por lesões inflamatórias na região antral ou no corpo do estômago, aumento da produção de gastrina e da secreção ácida.
- ⇒ CANCRO DO ESTÔMAGO



PODE SER DIAGNOSTICADA ATRAVÉS DE...

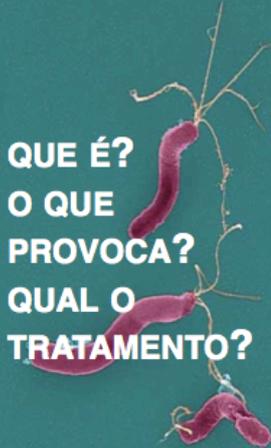
TESTES INVASIVOS: Endoscopia digestiva alta, biópsia e teste rápido da urease.

TESTES NÃO INVASIVOS: Teste respiratório, pesquisa de antígenos *H.pylori* nas fezes.



SEROLOGIA: Pesquisa de anticorpos anti-*H.pylori*

QUE É?
O QUE PROVOCA?
QUAL O TRATAMENTO?



FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA - 2013

| TRATAMENTO | SABIA QUE... |
|--|---|
| <p>O tratamento de erradicação da H.pylori envolve sempre mais do que um medicamento e dura entre 7 a 14 dias.</p> <p>A maioria dos tratamentos inclui:</p> <p>INIBIDOR DA BOMBA DE PROTÕES: provoca a diminuição da produção de ácido gástrico, que ajuda na cura dos tecidos danificados.</p> <p>ANTIBIÓTICOS: reduzem o risco de falha no tratamento.</p> | <p>A H.pylori infecta entre 70% a 90% da população em países em desenvolvimento e cerca de 30% em países desenvolvidos</p> |
| <p>TRATAMENTOS DE 1ª LINHA</p> <p>↳ Inibidor da bomba de protões + Claritromicina + Amoxicilina</p> <p>↳ Inibidor da bomba de protões + Claritromicina + Metronidazol</p> | <p>Em Portugal cerca de 70% da população adulta, e cerca de 50% das crianças com 8 anos de idade encontram-se infectadas.</p> |
| <p>TRATAMENTOS DE 2ª LINHA</p> <p>↳ Inibidor da bomba de protões + Compostos de bismuto + Metronidazol + Tetraciclina</p> <p>↳ Inibidor da bomba de protões + Metronidazol + Amoxicilina/Tetraciclina</p> | <p>A idade da adolescência e infância é a mais propícia para a infecção por H.pylori</p> <p>O tabagismo e uma alimentação rica em condimentos, picantes e ácidos, são considerados factores de risco.</p> |
| | <p>Em Portugal, a incidência de cancro gástrico é de 19,2 em 100000 nos homens e de 9,2 em 100000 nas mulheres, sendo a maior na União Europeia em 2008.</p> |

**CUIDE DO SEU ESTÔMAGO!
CUIDE DE SI!**



SARA ISABEL DE SÁ SILVA
FACULDADE DE FARMÁCIA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
2013

Figura 6 – Frente e verso do folheto informativo

Conclusão

A infecção por *H.pylori* é um problema actual que atinge grande parte da população portuguesa e mundial. Apesar de grande parte das infecções ser assintomática e não ter gravidade associada, continua a ser uma patologia que merece a atenção geral. As pessoas devem estar alertas a sintomas gastrointestinais estranhos, que podem, ou não, estar associados à patologia.

A aquisição da infecção por *H.pylori* acontece maioritariamente nas idades mais jovens, nomeadamente na infância e adolescência. A transmissão da *H.pylori* entre humanos depende muito de factores socioeconómicos, e factores de higiene. Deve ser do conhecimento geral que habitações com um elevado número de agregados familiares, partilha de quarto com mais crianças, fracos hábitos de higiene, e pouco conhecimento sobre o assunto, são factores de risco cruciais para a infecção e transmissão da bactéria. Portanto, devem-se tentar institucionalizar novos hábitos, ou pelo menos, consciencializar a população para os riscos que correm.

Uma pequena porção da população infectada apresenta complicações vindas da infecção, tais como, gastrites, úlceras gástricas e duodenais, e em último caso, cancro gástrico. Por outro lado, uma parte considerável da população com este tipo de complicações pode associar estas mesmas à infecção por *H.pylori*.

Continuamente estão a ser estudadas novas terapêuticas, de forma a conseguir alcançar a erradicação da bactéria em todos os doentes. Tendo em conta a grande taxa de resistências a antibióticos usados nos tratamentos, tem sido constante a busca de novos antibióticos e associações medicamentosas.

Quanto à postura farmacêutica, acho fundamental a adopção de uma atitude proactiva e interventiva. Está nas mãos do farmacêutico esta transmissão de informação, consciencialização e esclarecimento da população. O farmacêutico deve ter um papel activo na cedência de informação ao utente, e deve ter sempre em vista o bem-estar e saúde da população.

A infecção por *H.pylori* é uma patologia bastante comum, mas simultaneamente, pouco conhecida. A população tem consciência da sua existência, mas ao mesmo tempo revela uma certa negligência, e falta de conhecimentos concretos. Desta forma, penso que é imperativa a tentativa de consciencialização da população sobre um tema que, infelizmente, parece estar longe de estar erradicado.

Referências Bibliográficas

- [1] MARSHALL, Barry - *Helicobacter pylori: 20 years on*. Clinical Medicine. Vol 2. Nº2 (Março/Abril 2002) 147
- [2] MEULER, Debra Ann - *Helicobacter pylori and the Bacterial Theory of Ulcers*. National Center For Case Study Teaching in Science (18 Fevereiro 2011) 2
- [3] http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt/utentes/aparelho_digestivo/helicobacter_pylori/
- [4] <http://www.helico.com/?q=Epidemiology>
- [5] MARSHALL, Berry J.; GILMAN, Robert H. – *Helicobacter pylori Infections* – Capítulo 29. 353
- [6] *Helicobacter pylori and Cancer* - National Cancer Institute (2011)
- [7] http://commons.wikimedia.org/wiki/File:H_pylori_virulence_factors_en.png
- [8] ZABALETA, Jovanny - *MicroRNA: A Bridge from H. pylori Infection to Gastritis and Gastric Cancer Development*. VOL 3 (14 Dezembro 2012) 1
- [9] Sociedade Portuguesa de Gastrenterologia - *Helicobacter pylori* – *Jornal Português de Gastrenterologia*. Vol15. Nº5 (Novembro 2008) 1-3
- [10] <http://www.helico.com/?q=Diagnosis%20of%20Helicobacter%20Pylori>
- [11] MALFERTHEINER, P; MEGRAUD, F; O'MORAIN, C; et al - *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: Maastricht III Consensus Report*. (2007) 772-781
- [12] <http://f1000.com/prime/reports/m/4/7/fig-001>
- [13] *Gastritis* - National Digestive Diseases Information Clearinghouse. NIH Publication. Nº 10 (Janeiro 2010) 1
- [14] HARINGSMA, J.; KUPIERS, E.J. - *The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to Helicobacter pylori infection*. Nº12 (Fevereiro 2012)
- [15] KASPER, D; BRAUNWALD, E; FAUCI, A; et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Edição 17 (2008)
- [16] FERLAY, J; SHIN, H. R.; BRAY, F; et al. *GLOBOCAN 2008: Cancer incidence and mortality worldwide*. (2010)
- [17] EGAN, B. J.; KATICIC, M.; O'CONNOR, H. J.; et al. *Treatment of Helicobacter pylori*. Nº12 (2007) 31

- [18] GISBERT, J.P. - Rescue Therapy for *Helicobacter pylori* Infection 2012. *Gastroenterology Research and Practice* Volume 2012. N°974594 (2012) 3, 4
- [19] <http://www.helico.com/?q=TreatmentForHelicobacterPylori>
- [20] STENSTROM, Björn; MENDIS, Aruni; MARSHALL, Barry. – *Helicobacter pylori* The latest in diagnosis and treatment. Vol 37. N°8. (Agosto 2008) 611
- [21] BASTOS, Joana; PELETEIRO, Bárbara; PINTO, Hugo; et al - Prevalence, incidence and risk factors for *Helicobacter pylori* infection in a cohort of Portuguese adolescents (EpiTeen). *ELSEVIER*. N°45 (2013) 290-295
- [22] OLEASTRO, Mónica; PELERITO, Ana; NOGUEIRA, Paulo; et al - Prevalence and Incidence of *Helicobacter pylori* Infection in a Healthy Pediatric Population in the Lisbon Area. N°16 (2011) 363-372