

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE FARMÁCIA

JÉSSICA ALVES RODRIGUES

**RESISTÊNCIA DA *Helicobacter pylori* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS  
EM DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

GOIÂNIA, 2021.

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR  
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO  
DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC nº 1204/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(s)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

**1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG):**

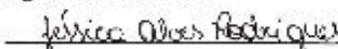
Nome completo da autora: Jéssica Alves Rodrigues

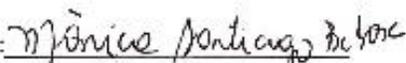
Título do trabalho: **RESISTÊNCIA DA *Helicobacter pylori* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**2. Informações de acesso ao documento:**

Concorda com a liberação total do documento  SIM  NÃO<sup>1</sup>

Independente da concordância com a disponibilização eletrônica, é imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF do TCCG.

  
(Jéssica Alves Rodrigues)

Ciente e de acordo:  Data: 28 / 05 / 2021  
(Mônica Santiago Barbosa)<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(s)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

<sup>2</sup> As assinaturas devem ser originais sendo assinadas no próprio documento. Imagens coladas não serão aceitas.

JÉSSICA ALVES RODRIGUES

**RESISTÊNCIA DA *Helicobacter pylori* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS  
EM DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás como pré-requisito para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Mônica Santiago Barbosa

Coorientadora: Giovana Alice Sampaio Soares

GOIÂNIA, 2021.

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Rodrigues, Jéssica Alves

RESISTÊNCIA DA *Helicobacter pylori* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS EM DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA [manuscrito] / Jéssica Alves Rodrigues, Mônica Santiago Barbosa, Giovana Alice Sampaio Soares. - 2021. XXXIII, 33 f.

Orientador: Profa. Dra. Mônica Santiago Barbosa; co-orientadora Giovana Alice Sampaio Soares.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Faculdade Farmácia (FF), Farmácia, Goiânia, 2021.

Inclui siglas, abreviaturas, gráfico, tabelas.

1. *Helicobacter pylori*. 2. Resistência. 3. Claritromicina. 4. Metronidazol. 5. Tratamento. I. Barbosa, Mônica Santiago. II. Soares, Giovana Alice Sampaio. III. Barbosa, Mônica Santiago, orient. IV. Soares, Giovana Alice Sampaio, co-orient. V. Título.

CDU 615.1



JÉSSICA ALVES RODRIGUES

**RESISTÊNCIA DA *Helicobacter pylori* AOS ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS  
EM DIFERENTES ESQUEMAS TERAPÊUTICOS: UMA REVISÃO  
INTEGRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado para a obtenção de grau de  
Bacharel em Farmácia à Faculdade de  
Farmácia da Universidade Federal de  
Goiás

Data da aprovação: 28/05/2023

Membros da Banca:

*Mônica Santiago Barboza*  
Prof.ª Dr.ª Mônica Santiago Barboza  
Orientadora

Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública, Universidade Federal de Goiás.

*Silvana Barboza Santiago*  
Prof.ª. Ma. Silvana Barboza Santiago  
Instituto Federal de Goiás.

*Felipe Augusto de S. Moraes*  
Me. Felipe Augusto de Sousa Moraes  
Programa de Pós-graduação em Assistência e Avaliação em Saúde - PPGAAS.

Rua 240, esquina com 5ª Avenida,  
s/oª - Setor Leste Universitário  
CEP 74605-170 - Goiânia - Goiás - Brasil.

Fone: (62) 3209-6044  
Site: <http://farmacia.ufg.br>

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, por permitir que eu tivesse saúde e determinação para não desanimar durante a realização deste trabalho. Pelo dom da vida e por me permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados ao longo da graduação.

À minha família, em especial minha mãe Flávia Telma Alves, que não mediu esforços para me apoiar e me ajudar a realizar meus objetivos e que sempre me incentivou a buscar o conhecimento e sempre acreditou na minha capacidade, essa conquista eu dedico totalmente à Senhora.

Ao meu esposo, Alcides Marinho de Souza, que abdicou do seu tempo livre para me apoiar, me dar forças e me incentivar. Obrigada por me ajudar a concluir meu TCC, por aguentar meu estresse, meus choros e por sempre permanecer ao meu lado.

Aos amigos que a UFG me deu: Hugo Santiago, Natália Alves, Marcos Antônio, Hellen Dorneles, Luziano Dutra, Luan Bezerra, Lorryne Siqueira e Letícia Ribeiro. Aqueles que me proporcionaram momentos incríveis, que alegraram meus dias, me ajudaram nas dificuldades enfrentadas diariamente, todos em suas particularidades foram importantes para que eu conseguisse realizar esse trabalho. Vocês marcaram minha vida e não tenho dúvidas que vocês estarão presentes nas minhas melhores lembranças. À vocês minha eterna gratidão, por todo apoio e carinho que vocês sempre tiveram comigo.

À minha orientadora Mônica Santiago Barbosa, por ter desempenhado tal função com dedicação e amizade, pelas correções e ensinamentos que me permitiram apresentar um melhor desempenho no meu processo de formação profissional ao longo do curso. Por todos os conselhos e pela ajuda com a qual guiaram o meu aprendizado, por toda paciência e tempo destinado à minha evolução. Obrigada, professora, por ter me recebido de braços e coração abertos.

A minha coorientadora Giovana Alice Sampaio Soares, sua ajuda foi de extrema importância, e aos colaboradores do NEHP, por todo apoio, aprendizado e troca de experiências. Sem vocês nada disso seria possível. Sou grata e admiro os profissionais que estão se tornando.

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	9
2. METODOLOGIA .....	13
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	14
4. CONCLUSÃO .....	19
REFERÊNCIAS .....	22

**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

**RESUMO**

*Helicobacter pylori* é uma bactéria gram-negativa com capacidade de colonizar a mucosa gástrica. Estima-se que o micro-organismo acomete mais da metade da população mundial. A erradicação é realizada com terapia tripla de primeira linha que consiste na combinação de um inibidor da bomba de prótons e dois antibióticos, importantes para reduzir o aparecimento de doenças gástricas relacionadas à infecção como gastrites, úlceras e câncer gástrico. O aumento da resistência bacteriana tem se tornado grande problema de saúde pública. Devido às altas taxas de resistência, a *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 referidos bancos de dados 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 sua erradicação.

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

## 1. 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 convencionais (GOH *et al.*, 2011).

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 saúde (HOOI *et al.*, 2017).

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 (CEYLAN *et al.*, 2007; ZAMANI *et al.*, 2017).

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 linfoide associado à mucosa (MALT) e câncer gástrico. O câncer gástrico é a segunda principal causa de mortes relacionadas ao câncer em todo o mundo (KAMOGAWA-SCHIFTER *et al.*, 2018) 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 desenvolvimento (QUINTAIROS *et al.*, 2020).

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 <sup>13</sup>C-ureia, o teste de antígeno fecal usando anticorpos monoclonais e a detecção de anticorpos contra *H. pylori* em amostras de soro, urina e orofaríngeas (COELHO *et al.*, 2018).

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 resistentes (SALEEM; OWDEN, 2020).

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 bactéria. (CHEY *et al.*, 2017).

No entanto, nos últimos anos, *H. pylori* tem apresentado um aumento considerável na 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 medicamentos (SALEEM & OWDEN, 2020).

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 penicilina (CHEY *et al.*, 2017).

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-organismo (PATEL & HASHMI, 2020).

A amoxicilina é um antibiótico da classe dos  $\beta$ -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 penicilinas (AKHAVAN *et al.* 2020). 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  $\beta$ -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 celular (HUTTNER *et al.* 2020).

A resistência aos medicamentos da classe dos  $\beta$ -lactâmicos pode ocorrer devido à produção de  $\beta$ -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  $\beta$ -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 célula (ANVISA, 2007).

O metronidazol é um medicamento antibiótico derivado da classe química dos nitroimidazol, (DINGS DAG & HUNTER, 2018) 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 compreendido (WEIR & LE, 2020).

As tetraciclinas 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 tetraciclinas 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 celular (SHUTTER & AKHONDI, 2020).

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 (FISH & CHOW, 1997; PODDER & SADIQ, 2020).

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 $\beta$ . 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 (VIANNA *et al.* 2016; RODRIGUES *et al.* 2017).

Em 2017, a OMS identificou a *H. pylori* resistente à claritromicina como uma bactéria de alta prioridade para pesquisa e desenvolvimento de antibióticos (TACCONELLI *et al.*, 2018). 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.

## 2. METODOLOGIA

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).

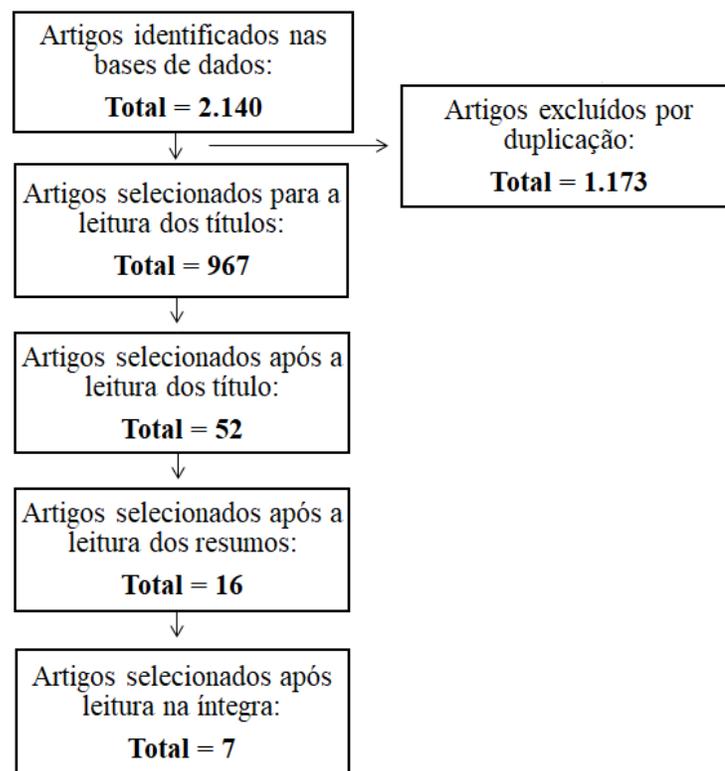
Foram utilizados os seguintes termos combinados em inglês, juntamente com os operadores booleanos “AND” e “OR”: “(*Helicobacter pylori*) AND (antibiotic OR antimicrobial OR antibacterial OR anti-bacterial OR drug) AND (resistance OR resistant)”, “(*Helicobacter pylori*) AND (Drug Resistance)”, “(*Helicobacter 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.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

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, como mostra a figura 1.

**Figura 1:** Fluxograma da seleção de artigos



Fonte: Autoria própria

**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 <i>et al.</i>	2011
<i>Helicobacter pylori</i> antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal	Almeida <i>et al.</i>	2014
Antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey	Caliskan <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	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 <i>et al.</i>	2017
Antibiotic resistance in <i>Helicobacter pylori</i> : A mutational analysis from a tertiary care hospital in Kashmir, India	Wani <i>et al.</i>	2018
Antimicrobial resistance of <i>Helicobacter pylori</i> in Germany, 2015 to 2018	Bluemel <i>et al.</i>	2020

Fonte: Autoria própria

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 inclusos, conforme a tabela 2.

**Tabela 2:** Caracterização das amostras 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 <i>et al.</i> , 2011	54	46,6	8,0	0,0	51,0	0,0	23,0
Almeida <i>et al.</i> , 2014	180	43,4	50,0	0,6	34,4	0,6	33,9
Caliskan <i>et al.</i> , 2015	98	46,0	36,7	-	35,5	-	29,5
Phiphantpatt hamaamphan <i>et al.</i> , 2016	100	51,1	14,8	-	45,0	-	24,1
Tsay <i>et al.</i> , 2017	330	53,4	16,7	1,3	25,0	0,0	-
Wani <i>et al.</i> , 2018	196	ND	45,0	-	81,6	0,0	-
Bluemel <i>et al.</i> , 2020	1.851	ND	11,3	-	-	2,5	13,4

\* (-) Medicamento que não foi avaliado no estudo citado.

\*\* (ND) Não declarado a média de idades.

Fonte: Autoria própria

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.* (2014) 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.* (2011), 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.* (2014), 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.* (2017), com percentual de 1,3%.

A resistência ao metronidazol dos diferentes estudos variou entre 25% e 81,6%. Wani *et al.* (2018), 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.* (2020), 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.* (2020), 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.

Phiphatpaththamaamphan *et al.* (2016) 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.* (2014), 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.* (2015), 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 outros compostos fitoterápicos.

O estudo realizado por Shi *et al.* (2019), 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.* (2019), 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.* (2019), 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.

#### 4. CONCLUSÃO

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.

## **RESISTANCE OF *Helicobacter pylori* TO ANTIBIOTICS USED IN DIFFERENT THERAPEUTIC SCHEMES: AN INTEGRATIVE REVIEW**

### **ABSTRACT**

*Helicobacter pylori* is a gram-negative bacterium with the ability to colonize the gastric mucosa. It is estimated that the microorganism affects more than half of the world's population. Eradication is performed with first-line triple therapy consisting of a combination of a proton pump inhibitor and two antibiotics, which are important to reduce the onset of infection-related gastric diseases such as gastritis, ulcers and gastric cancer. The increase in bacterial resistance has become a major public health problem. Due to the high resistance rates, *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 those databases 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*; Resistance; Antibiotics; Treatment.

## REFERÊNCIAS

- AKHAVAN, B. J., KHANNA, N. R., VIJHANI, P. Amoxicillin. In StatPearls. StatPearls Publishing. 2020.
- ALMEIDA, N. *et al.* *Helicobacter pylori* antimicrobial resistance rates in the central region of Portugal. **Clin Microbiol Infect.** v. 20(11). p. 1127–1133. 2014.
- ANVISA. Antimicrobianos - Base Teóricas e Uso Clínico: Antimicrobianos - principais grupos disponíveis para uso clínico. 2007. Disponível em: [https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede\\_rm/cursos/rm\\_controlere/opas\\_web/modulo1/lactamicos.htm](https://www.anvisa.gov.br/servicosade/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo1/lactamicos.htm). Acessado em: 15/05/2021.
- BLUEMEL, B. *et al.* Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* in Germany, 2015 to 2018. **Clin Microbiol Infect.** v. 26(2). p. 235–239. 2020.
- CALISKAN, R. *et al.* Antimicrobial resistance of *Helicobacter pylori* strains to five antibiotics, including levofloxacin, in Northwestern Turkey. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.** v. 48, n. 3, p. 278-284. 2015.
- 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. **Journal of health, population, and nutrition**, v.25(4). p. 422–427. 2007.
- CHEY, W. D., LEONTIADIS, G. I., HOWDEN, C. W., MOSS, S. F. ACG Clinical Guideline: Treatment of *Helicobacter pylori* Infection, **American Journal of Gastroenterology.** v. 112. p. 212-239. 2017.
- COELHO, L. G. V. *et al.* IVth brazilian consensus conference on *helicobacter pylori* infection. **Arq. Gastroenterol.**, São Paulo, v. 55. n. 2. p. 97-121. 2018.
- DINGS DAG, S. A., HUNTER, N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms. **The Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 73(2). p. 265–279. 2018.
- EISIG, J. N. *et al.* *Helicobacter pylori* antibiotic resistance in Brazil: clarithromycin is still a good option. **Arq. Gastroenterol.** v. 48, n. 4, p. 261-264. 2011.
- FISH, D. N., CHOW, A. T. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. **Clinical Pharmacokinetics.** v. 32(2). p. 101-119. 1997.
- GOH, K. L., CHAN, W. K., SHIOTA, S., YAMAOKA, Y. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. **Helicobacter.** v. 16 1(0 1). p.1–9. 2011.

HOOL, J. K.Y. *et al.* Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. **Gastroenterology**, v. 153. n. 2. p. 420-429. 2017.

HUTTNER, A., BIELICKI, J., CLEMENTS, M. N., FRIMODT-MOLLER, N., MULLER, A. E., PACCAUD, J. P., & MOUTON, J. W. Oral amoxicillin and amoxicillin-clavulanic acid: properties, indications and usage. *Clin Microbiol Infect.* v. 26(7). p. 871–879. 2020.

KAMOGAWA-SCHIFTER, Y. *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**, Vienna, v. 13. n. 5. p. 1-11. 2018.

PATEL, P. H., HASHMI, M. F. Macrolides. In StatPearls. StatPearls Publishing. 2020.

PHIPHATPATTHAMAAMPHAN, K. *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 Pacific journal of cancer prevention: APJCP**. v. 17(4). p. 1903–1907. 2016.

PODDER, V., SADIQ, N. M. Levofloxacin. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.

POONYAM, P., CHOTIVITAYATARAKORN, P., VILAICHONE, R. High Effective of 14-Day High-Dose PPI- Bismuth-Containing Quadruple Therapy with Probióticos Supplement for *Helicobacter Pylori* Erradication: A Double Blinded-Randomized Placebo-Controlled Study. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 20 n. 9. p. 2859-2864. 2019.

QUINTAIROS, M. Q. *et al.* Doenças relacionadas à infecção pelo *Helicobacter pylori*: Revisão Sistemática. **Para Research Medical Journal**, v. 4, p. 0-0, 2020.

RODRIGUES, J. A., CAMPOS, N.A.P., SANTOS, B. B. LANDIM, A. F. P., PONTES, J. C., SILVA, L. L. L., CALASSA, I. M. C., OLIVEIRA, A. K. S., SANTIAGO, S. B., CARNEIRO, L. C., BARBOSA, M. S. Genes de Virulência em *Helicobacter pylori*: componentes estruturais e métodos de detecção. *Saúde & Ciência em Ação*. V. 3 n. 2. p. 10-22. 2017.

SALEEM, N., OWDEN, C. W. Update on the Management of *Helicobacter pylori* Infection. **Curr Treat Options Gastro** v. 18, p. 476–487. 2020.

SHI, X., ZHANG, J., MO, L., SHI, J., QIN, M., HUANG, X. Efficacy and safety of probiotics in the eradication of *Helicobacter pylori*, **Medicine**. v. 98. p. 15180. 2019.

SHUTTER, M. C., & AKHONDI, H. Tetracycline. In StatPearls. StatPearls Publishing. 2020.

TACCONELLI, E. *et al.* Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**. v. 18, n. 3, p. 318-327, 2018.

TSAY, F. W. *et al.* 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. **Antimicrobial agents and chemotherapy**.v. 61(11), p.140-17. 2017.

VIANNA, J. S., RAMIS, I. B., RAMOS, D. F., VON GROLL, A., SILVA, P. E. A., Drug Resistance in *Helicobacter pylori*. *Arq Gastroenterol*. V. 53 no. p. 215-223. 2016.

WANI, F. A., BASHIR, G., KHAN, M. A., ZARGAR, S. A., RASOOL, Z., QADRI, Q. Antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*: A mutational analysis from a tertiary care hospital in Kashmir, India. **Indian journal of medical microbiology**. v.36 n.2. p.265–272. 2018.

WEIR, C. B., LE, J. K. Metronidazole. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.

YAN, A. BRYANT, E. E. Quinolones. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.

ZAMANI, M., VAHEDI, A., MAGHDOURI, Z., SHOKRI-SHIRVANI, J. Papel dos alimentos na transmissão ambiental de *Helicobacter pylori*. **Caspian J Intern Med**.v. 8 n.3. p. 146-152. 2017.

## ANEXO I

### Normas Revista de Ciências Médicas e Biológicas

A Revista de Ciências Médicas e Biológicas é um periódico especializado que tem o objetivo de publicar, divulgar e propiciar o intercâmbio de informações científicas e tecnológicas nas áreas do conhecimento médico, bioético e biológico. Disponível para receber contribuições da comunidade científica nacional e internacional, a Revista amplia os seus objetivos, na medida em que acolhe os resultados decorrentes de experiências pedagógicas vivenciadas no ensino das ciências médicas e biológicas.

#### 1 NORMAS EDITORIAIS

1.1 Os trabalhos científicos submetidos à publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico, e versarão sobre temas das áreas médica, biológica e correlatas, enquadrados na seguinte classificação:

Artigos originais – resultados novos e consolidados de pesquisa experimental ou teórica, apresentados de maneira abrangente e discutidos em suas aplicações, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de divulgação – resultados novos de pesquisa experimental ou teórica em forma de nota prévia, apresentando e discutindo experimentos, observações e resultados, compreendendo de 15 a 25 páginas.

Artigos de revisão – textos que reúnam os principais fatos e ideias em determinado domínio de pesquisa, estabelecendo relações entre eles e evidenciando estrutura e conceitual própria do domínio, abrangendo de 8 a 12 páginas.

1.2 Os trabalhos enviados para publicação devem ser inéditos, não sendo permitida a sua apresentação simultânea em outro periódico. A Revista de Ciências Médicas e

Biológicas reserva-se todos os direitos autorais dos trabalhos publicados, inclusive de tradução, permitindo, entretanto, a sua posterior reprodução como transcrição, com a devida citação de fonte.

1.3 A Revista reserva-se ainda o direito de submeter todos os originais à apreciação da Comissão de Publicação, do Conselho Editorial e da Comissão de Ética, que dispõem de plena autoridade para decidir sobre a conveniência de sua aceitação, podendo, inclusive, reapresentá-los aos autores, com sugestões para que sejam feitas alterações necessárias no texto e/ou para que os adaptem às normas da Revista. Nesse caso, o trabalho será reavaliado pelos assessores e pelo Conselho Editorial. Os trabalhos não aceitos serão devolvidos aos autores. Os nomes dos relatores permanecerão em sigilo, omitindo-se, também, perante os relatores, os nomes dos autores.

1.4 Todos os trabalhos que envolvam estudos com seres humanos, incluindo-se órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e seus complementos e ter sido aprovados por um Comitê de Ética e Pesquisa a serem consignados pela Comissão de Ética da Revista. Nos relatos sobre experimentos com animais, deve-se indicar se foram seguidas as recomendações de alguma instituição sobre o cuidado e a utilização de animais de laboratório.

1.5 Os textos dos trabalhos ficam sob inteira responsabilidade dos autores, não refletindo obrigatoriamente a opinião da Comissão de Publicação e do Conselho Editorial.

1.6 A Revista poderá introduzir alterações nos originais visando a manter a padronização e a qualidade da publicação, respeitados o estilo e a opinião dos autores. As provas tipográficas não serão enviadas aos autores, mas estes receberão dois exemplares do número da Revista em que o trabalho for publicado.

1.7 Fotos coloridas serão custeadas pelos autores interessados na sua publicação.

1.8 A assinatura da declaração de responsabilidade é obrigatória. Sugere-se o seguinte texto a ser incorporado aos anexos:

“Certifico(amos) que o artigo enviado à Revista de Ciências Médicas e Biológicas é um trabalho original, sendo que o seu conteúdo não foi ou não está sendo considerado para publicação em outra revista, seja no formato impresso ou eletrônico”.

Data e assinatura

Os coautores, quando for o caso, devem assinar juntamente com o autor principal a supracitada declaração, que também se configurará como a concordância com a publicação do trabalho enviado, se este vier a ser aceito pela Revista.

1.9 Submissão de artigos online

Os artigos devem ser submetidos eletronicamente por meio do site da Revista de Ciências Médicas e Biológicas disponível em <http://www.portalseer.ufba.br/index.php/cmbio/>. Outras formas de submissão não serão aceitas.

## 2 APRESENTAÇÃO DOS TRABALHOS

Os originais destinados à Revista de Ciências Médicas e Biológicas deverão ser apresentados de acordo com as normas a seguir, baseadas, principalmente, na NBR 6022/2003 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT):

2.1 Os textos deverão ser redigidos em português, inglês, francês e/ou espanhol e digitados na fonte Times New Roman, corpo 12, com espaço duplo ou de 1,5 cm, margem de 3 cm de cada lado, e com um número máximo de 20 folhas.

2.2 As ilustrações (gráficos, desenhos, quadros, etc.) deverão ser limitadas ao mínimo indispensável, construídas preferencialmente em programa apropriado, como Excel, Harvard, Graphics ou outro, fornecidas em formato digital junto com os disquetes do texto e apresentadas em folhas de papel separadas e numeradas consecutivamente. Algarismos arábicos. As fotografias deverão ser fornecidas em papel ou em slides ou cromo. A indicação do tipo de ilustração (Figura, Quadro, etc.) deve estar localizada na parte inferior da mesma, seguida da numeração correspondente em algarismos arábicos (Figura 1-, Quadro 5-) e do respectivo título precedido de travessão; a legenda explicativa deve ser clara e concisa, em corpo 10. No caso de ilustrações extraídas de outros trabalhos, será necessário indicar a fonte.

2.3 As tabelas estatísticas também serão numeradas consecutivamente em algarismos arábicos, mas apresentarão a respectiva identificação — p.ex., Tabela 1 - Título; Tabela 2 - Título, etc. — na parte superior, observando-se para a sua montagem as Normas de apresentação tabular do IBGE (1993).

2.4 Deverão ser indicados, no texto, os locais aproximados em que as ilustrações e as tabelas serão intercaladas.

2.5 As notas de rodapé serão indicadas por asteriscos e restritas ao mínimo indispensável.

2.6 Recomenda-se anotar no texto: os nomes compostos e dos elementos, em vez de suas fórmulas ou símbolos; os períodos de tempo por extenso, em vez de em números; binômios da nomenclatura zoológica e botânica por extenso e em itálico, em vez de abreviaturas; os símbolos matemáticos e físicos conforme as regras internacionalmente aceitas; e os símbolos métricos de acordo com a legislação brasileira vigente.

2.7 No preparo do texto original, deverá ser observada, na medida do possível, a estrutura indicada em 2.7.1 a 2.7.3, na mesma ordem em que seus elementos se apresentam a seguir.

#### 2.7.1 Elementos pré-textuais

a) Cabeçalho, em que devem figurar:

- o título do artigo e o subtítulo (quando houver) concisos, contendo somente as informações necessárias para a sua identificação. Quando os artigos forem em português, deve-se colocar o título e o subtítulo em português e inglês; quando os artigos forem em inglês, francês ou espanhol, na língua em que estiverem redigidos e em português;
- o(s) nome(s) do(s) autor(es) acompanhado(s) apenas da sua titulação mais importante, a qual será a ser inserida em nota de rodapé juntamente com o endereço profissional além de endereço completo, inclusive telefone e e-mail do autor ou, nos casos de coautoria, do primeiro autor do trabalho.

b) Resumo – Apresentação concisa dos pontos relevantes do texto, salientando as principais conclusões, de modo a permitir avaliar o interesse do artigo, prescindindo-se de sua leitura na íntegra. Para a sua redação e estilo, deve-se observar o que consta na NBR - 6028/1990 da ABNT, e não exceder as 250 palavras recomendadas.

c) Palavras-chave – palavras ou expressões que identifiquem o conteúdo do texto (no máximo 5).

#### 2.7.2 Texto

a) Introdução – Deve apresentar com clareza o objetivo do trabalho e sua relação com outros trabalhos na mesma linha ou área. Extensas revisões de literatura devem ser evitadas e, quando possível, substituídas por referências aos trabalhos bibliográficos mais recentes, em que certos aspectos e revisões já tenham sido apresentados. Os trabalhos e resumos originários de dissertações ou teses devem sofrer modificações, de

modo a se apresentarem adequadamente como um texto em nova formatação e atendendo às demais exigências da Revista em relação a ilustrações, fotos, tabelas, etc.

b) Materiais e métodos – A descrição dos métodos usados deve ser suficientemente clara para possibilitar a perfeita compreensão e repetição do trabalho, não sendo extensa. Técnicas já publicadas, a menos que tenham sido modificadas, devem ser apenas citadas (obrigatoriamente).

c) Resultados – Devem ser apresentados com o mínimo possível de discussão ou interpretação pessoal, acompanhados de tabelas e/ou material ilustrativo adequado, quando necessário. Dados estatísticos devem ser submetidos a análises apropriadas.

d) Discussão – Deve se restringir ao significado dos dados obtidos, resultados alcançados, relação com o conhecimento já existente, evitando-se hipóteses não fundamentadas nos resultados.

e) Conclusões – Devem estar baseadas no próprio texto.

### 2.7.3 Elementos pós-textuais

a) Título do artigo (e subtítulo, se houver) em língua estrangeira, precedendo o resumo: para textos em português essa língua será o inglês; para aqueles em outros idiomas (v.1.3), a língua será o português.

b) Resumo em língua estrangeira - inglês (Abstract) ou português (Resumo), conforme a alínea a.

c) Keywords ou Palavras-chave, conforme o caso.

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da apresentação do Resumo em português, bem como do título do artigo e das palavras-chave neste idioma.

d) Referências – Devem ser elaboradas de acordo com a NBR 6023/2018 da ABNT. As referências podem ser ordenadas alfabeticamente, caso seja utilizado o sistema autor-data para as citações no texto, ou podem ser organizadas em ordem numérica crescente (algarismos arábicos), se for adotado o sistema numérico de citação (v. NBR 10520/2002, da ABNT). As abreviaturas dos títulos dos periódicos citados devem estar de acordo com a NBR 6032/1989 da ABNT e/ou com os índices especializados. A exatidão das referências é de responsabilidade dos autores. Serão incluídas na lista final todas as referências de textos que contribuíram efetivamente para a realização do trabalho, as quais, no entanto, não devem ultrapassar o número máximo de 20. Quanto aos trabalhos citados no texto, todos serão obrigatoriamente incluídos na lista de Referências.

Informações verbais, trabalhos em andamento ou não publicados não devem ser incluídos na lista de Referências; quando suas citações forem imprescindíveis, os elementos disponíveis serão mencionados no rodapé da página em que ocorra a citação.

Obs.: Os autores estrangeiros estão dispensados da aplicação das normas da ABNT, mas deverão indicar os elementos essenciais das referências, a saber:

- para artigos de periódicos: autor(es), título do artigo (e subtítulo, se houver), título do periódico, cidade em que o periódico é publicado, numeração correspondente ao volume e/ou ano, número do fascículo, paginação inicial e final do artigo, data do fascículo (exs.: jan. 2001; jul./set. 2000; Summer 1998, etc.); quando o fascículo citado for um Suplemento, Edição especial, etc., isso também deverá ser mencionado no final da referência;
- para livros: autor(es), título (e subtítulo, se houver), edição (quando não for a primeira), cidade em que foi publicado, editora e ano de publicação;

- para trabalhos apresentados em eventos: autor(es) e título do trabalho, seguidos da palavra In:;nome do evento e respectivo número (se houver), ano e cidade onde foi realizado; título do documento onde o trabalho foi publicado (Anais, Atas, etc.), cidade de publicação, editora, ano de publicação; página inicial e final do trabalho citado.

e) Agradecimentos (quando houver).

f) Data de entrega dos originais à redação da Revista.

g) Declaração de responsabilidade (v. 1.8).

**CONDIÇÕES PARA SUBMISSÃO** Como parte do processo de submissão, os autores são obrigados a verificar a conformidade da submissão em relação a todos os itens listados a seguir. As submissões que não estiverem de acordo com as normas serão devolvidas aos autores. 1. A contribuição é original e inédita, e não está sendo avaliada para publicação por outra revista; caso contrário, deve-se justificar em "Comentários ao Editor". 2. Os arquivos para submissão estão em formato Microsoft Word, OpenOffice ou RTF (desde que não ultrapassem 2MB) 3. URLs para as referências foram informadas quando necessário.

4. O texto está em espaço 1,5; usa uma fonte de 12-pontos; emprega itálico em vez de sublinhado (exceto em endereços URL); as figuras e tabelas estão inseridas no texto, não no final do documento, como anexos.

5. O texto segue os padrões de estilo e requisitos bibliográficos descritos em Instruções para Autores, na seção Sobre a Revista.

6. A identificação de autoria do trabalho foi removida do arquivo e da opção Propriedades no Word, garantindo desta forma o critério de sigilo da revista, caso

submetido para avaliação por pares (ex.: artigos), conforme instruções disponíveis em *Assegurando a Avaliação Cega por Pares*.

7. O momento da submissão o autor deve informar todos os outros coautores com as instituições a que são vinculados. Assim como o número do ORCID.