

Avaliação da influência de polimorfismos do gene CYP2C19 na terapia de erradicação do *Helicobacter pylori* em pacientes dispépticos funcionais

Mirelli Gabardo Klein¹, Marília Correa Osório², Luciano Basso da Silva³, Guilherme Becker Sander⁴, Carlos Fernando Francesconi⁴, Luiz Edmundo Mazzoleni⁴, Daniel Simon²

¹Curso de Biologia/ULBRA; ²Programa de Pós-Graduação em Diagnóstico Genético e Molecular/ULBRA; ³Universidade FEEVALE; ⁴Hospital de Clínicas de Porto Alegre. (mirelliklein210@gmail.com)

INTRODUÇÃO

A dispepsia funcional (DF) é considerada uma das desordens gastrointestinais funcionais mais prevalentes e é definida como a presença de dor ou queimação epigástrica, plenitude pós-prandial ou saciedade precoce na ausência de doença orgânica subjacente. A bactéria *Helicobacter pylori* é citada como uma possível causa da DF e sua erradicação pode ser recomendada aos pacientes dispépticos visando o alívio dos sintomas e prevenção de outras complicações gástricas. Estudos indicam que o sucesso da terapia de erradicação do *H. pylori* possa estar relacionado a polimorfismos do gene CYP2C19.

OBJETIVO

Verificar a associação de genótipos do gene CYP2C19 com a erradicação do *H. pylori* em uma amostra de pacientes com DF.

METODOLOGIA

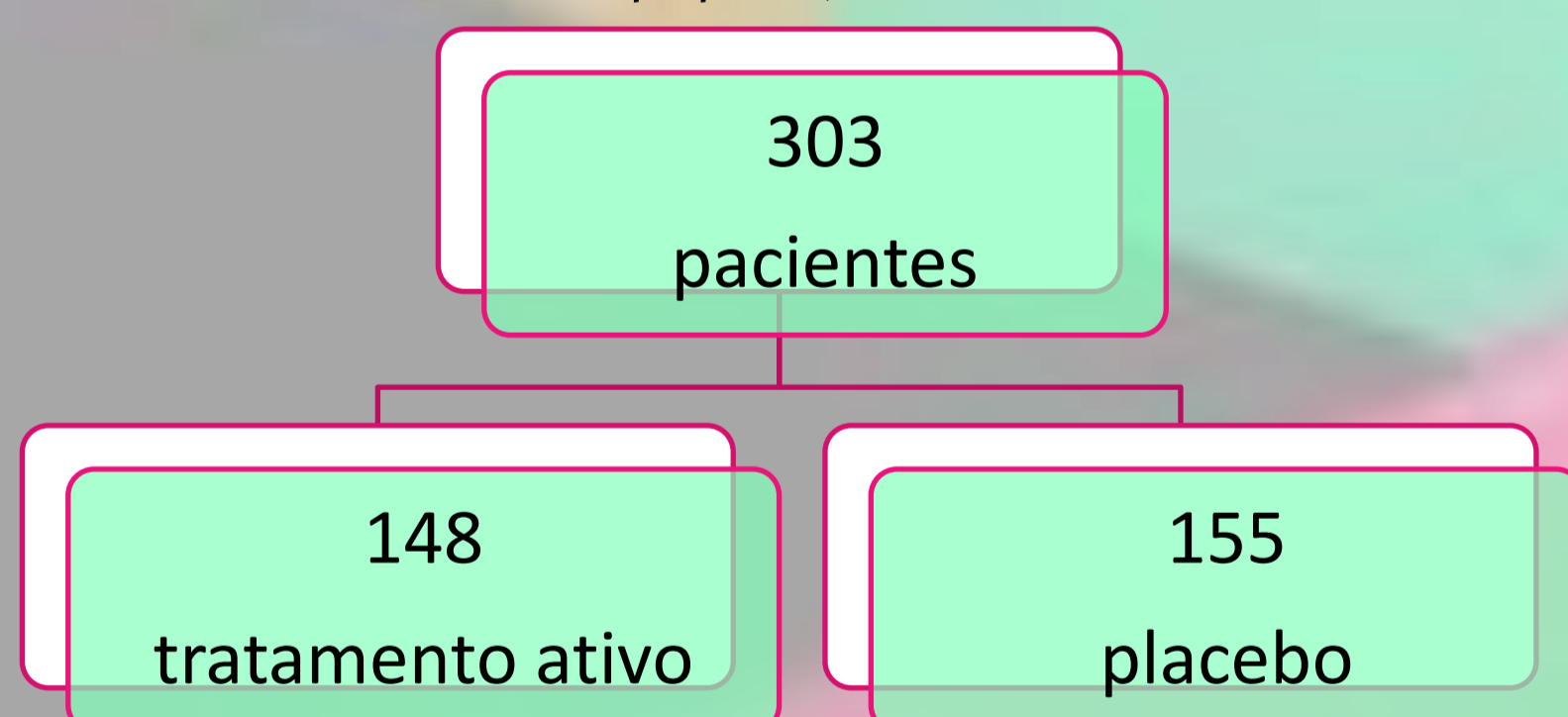
Foram analisados os polimorfismos CYP2C19*2 (NCBI ref. SNP ID rs4244285) e CYP2C19*3 (NCBI ref. SNP ID rs4986893) em 303 pacientes com DF infectados pelo *H. pylori* participantes do estudo HEROES (Helicobacter Eradication Relief Of Dispeptic Symptoms), do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), um ensaio clínico randomizado, duplo cego, controlado com placebo, com 12 meses de seguimento. A genotipagem foi realizada por meio da técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR), seguida de clivagem das amostras com enzimas de restrição e eletroforese em gel de poliacrilamida.

RESULTADOS

A população do estudo foi constituída de 55 homens e 248 mulheres, com idade média de $46,2 \pm 12,3$ anos, sendo que 49,8% da amostra apresentava sintomas predominantes de síndrome da dor epigástrica, e 50,2% apresentava sintomas correspondentes à síndrome do desconforto pós-prandial. Do total de pacientes analisados, 148 receberam tratamento ativo (composto de 2 antibióticos – amoxicilina e claritromicina) e um inibidor de bomba de prótons (PPI, omeprazol). O grupo placebo foi constituído de 155 pacientes, que receberam placebo dos antibióticos e o inibidor da bomba de prótons. Os resultados obtidos demonstraram uma frequência maior do genótipo metabolizador rápido (wt/wt) com 69,6%, seguido do genótipo heterozigoto (wt/mt) com 26,1%. Apenas 4,3% dos pacientes apresentaram genótipo homozigoto de metabolização lenta (mt/mt) (Tabela 1). As frequências alélicas e genótípicas do CYP2C19 observadas são semelhantes às descritas em outros estudos em populações caucasóides.

Tabela 1 – Frequências alélicas e genótípicas dos polimorfismos CYP2C19*3 e CYP2C19*2 na amostra estudada.

Alelos e genótipos	N (%)
CYP2C19*3 - Éxon 4	
Alelos	
wt	605 (99,8)
mt	1 (0,2)
Genótipos	
HomEM (wt/wt)	302 (99,7)
HetEM (wt/mt)	1 (0,3)
CYP2C19*2 - Éxon 5	
Alelos	
wt	501 (82,7)
mt	105 (17,3)
Genótipos	
HomEM (wt/wt)	211 (69,6)
HetEM (wt/mt)	79 (26,1)
PM (mt/mt)	13 (4,3)



Dezenove (12,8%) pacientes com tratamento ativo não eliminaram a bactéria. A análise dos 148 pacientes que receberam tratamento ativo, mostrou que 100% com genótipo mt/mt erradicaram a bactéria, enquanto que no genótipo wt/mt houve a erradicação em 90% e para o genótipo wt/wt a erradicação foi de 85% (Tabela 2). Estas diferenças não foram estatisticamente significativas ($p=0,625$).

Tabela 2 – Erradicação do *H. pylori* após tratamento ativo conforme os genótipos CYP2C19.

Pacientes	Genótipos			Total
	wt/wt	mt/wt	mt/mt	
<i>H. pylori</i> positivo	15	4	0	19
<i>H. pylori</i> negativo	85	36	8	129
Total	100	40	8	148

CONCLUSÃO

O tratamento padronizado da infecção por *H. pylori* é a terapia tripla na qual se utiliza um PPI e dois antibióticos. Considerando que a metabolização dos PPIs ocorre no fígado, principalmente pela enzima codificada pelo gene CYP2C19, os genótipos desta enzima determinam efeitos distintos na farmacodinâmica

deste medicamento. Embora alguns estudos demonstrem eficácia na erradicação do *H. pylori* de acordo com os diferentes genótipos, nossos resultados mostraram que na amostra estudada os genótipos do gene CYP2C19 não influenciaram na resposta ao tratamento de erradicação do *H. pylori*.