

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade de Medicina**

**COMPARAÇÃO DE DOIS REGIMES
TERAPÊUTICOS NO RETRATAMENTO
DA INFECÇÃO POR *H. PYLORI*:
ensaio clínico aberto, prospectivo e
aleatorizado**

BRUNO SQUÁRCIO FERNANDES SANCHES

Belo Horizonte

2007

BRUNO SQUÁRCIO FERNANDES SANCHES

**COMPARAÇÃO DE DOIS REGIMES
TERAPÊUTICOS NO RETRATAMENTO
DA INFECÇÃO POR *H. PYLORI*:
ensaio clínico aberto, prospectivo e
aleatorizado**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Medicina.

Área de concentração: Gastroenterologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2007

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS (UFMG)

Reitor: Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Vice-Reitora: Profa. Heloisa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

FACULDADE DE MEDICINA DA UFMG (FM/UFMG)

Diretor - Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor - Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Jr.

Chefe do Departamento de Clínica Médica: Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA

Coordenador: Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA – ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM GASTROENTEROLOGIA

Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho

Profa. Dra. Cláudia Alves Couto

Profa. Dra. Luciana Dias Moretzsohn

Profa. Dra. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Luiz Fernando Veloso (Representante Discente)

*Terminado o trabalho, eu o dedico
a Deus, por mais essa concessão;
por fazer da ciência para o espírito
o talento que guardaste em minhas mãos.*

*É conquista dividida com os pais,
por não ensinarem limites aos sonhos;
por saberem que nos bens transcendentais
a Ciência tem tesouros sem tamanho.*

*Com carinho, eu o dedico a Graziella,
por enfrentar todas as horas (aquelas...),
enquanto me debruçava sobre o estudo.*

*Tua presença é que me faz sentido
e a ciência em me fazer entendido
permite cada passo meu. Todos e tudo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho, pelo acolhimento e pelas oportunidades, desde os tempos de acadêmico. Pelo exemplo de dedicação à Medicina, à Ciência, mas, sobretudo, pelo compromisso com o paciente. Pela confiança e generosidade. Por prosseguir acreditando e semeando.

À Prof^a Dra. Maria do Carmo Friche Passos, por ter me despertado para a gastroenterologia, pelo exemplo de docente e pesquisadora. Esta dissertação é o desdobramento da iniciação científica que aceitei a seu convite no sexto período da graduação, nove anos atrás. Sua paixão pela Medicina foi determinante em minhas escolhas.

Ao Dr. Reginaldo Valácio, pela vivência clínica e espírito científico.

Ao Professor Dr. Renato Dani, pelas lições e conselhos da época de residente. Pela postura de médico e mestre.

Ao Prof. Dr. Luiz de Paula Castro, pelo apoio e incentivo na pós-graduação.

Ao Dr. Washington Luiz do Santos Vieira (†), pela primorosa tese de doutoramento, que gentilmente cedida tornou-se diretriz para este estudo. De alguma forma, meu trabalho representa a continuidade de sua linha de pesquisa. Sua lembrança e minha gratidão serão eternas.

À Prof^a. Dra. Luciana Dias Moretzshon, pelo convívio e disponibilidade para a realização dos exames endoscópicos.

Aos membros do grupo de Esôfago, Estômago e Duodeno do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG. Aos doutores José Mauro Messias Franco, Celso Mirra de Paula e Silva, Flávio José de Castro, Elisa Maria de Brito, Alfredo José Barbosa, pelo conhecimento compartilhado em nossas reuniões, pela amizade e respeito.

Ao Dr. Gerival Vieira Júnior, pelo empenho e contribuição na coleta dos dados dos pacientes.

Aos funcionários do Ambulatório de Esôfago, Estômago e Duodeno do Instituto Alfa de Gastroenterologia do HC/UFMG, em especial a Osmar Reni Trindade, pela ajuda na realização dos testes respiratórios.

Ao Dr. Carlos Eduardo Franco Loiola, pela confiança neste trabalho.

À Prof^a Dra. Nelma Clementino, pela receptividade ao nosso estudo e contribuição no encaminhamento dos pacientes.

À Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., pela disponibilização dos medicamentos, possibilitando realizar este trabalho.

A toda a minha família, sogros e cunhado, por compreenderem que no silêncio do estudo forjava-se a realização de um sonho.

A Graziella, por compartilhar minhas aspirações e estar presente em mais esta conquista.

Aos pacientes, por depositarem fé e ensinarem humildade à Ciência.

“It is concluded that spirochetes are not part of the histologic picture of the human gastric mucosa in health or prior to the agony in illness.”

Palmer, 1954.

“Na prática, a teoria é outra.”

Cora Coralina, 1983.

RESUMO

O retratamento da infecção por *Helicobacter pylori* é cada vez mais freqüente devido à crescente falha dos esquemas de erradicação de primeira linha. Os regimes tradicionalmente recomendados para o retratamento da infecção são complexos e com efeitos adversos importantes. A diretriz nacional para o tratamento da infecção - Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* – sugeriu a adoção do regime quádruplo composto por sal de bismuto, doxiciclina ou amoxicilina, IBP e furazolidona, com o ajuste posológico adotado em outros países, embora tal regime careça de validação nacional. A associação de levofloxacina e furazolidona apresenta-se como alternativa promissora no retratamento de *H. pylori*. **OBJETIVOS:** Comparar a eficácia da associação de levofloxacina (500 mg), furazolidona (400 mg) e rabeprazol (20 mg) - esquema LFR -, em tomada única diária, durante 10 dias, com o esquema quádruplo composto de subcitrato de bismuto (120 mg), doxiciclina (100 mg), furazolidona (200 mg) e rabeprazol (20 mg) - esquema BDFR -, em duas tomadas diárias, por 10 dias, no retratamento de *H. pylori*. **MÉTODOS:** 37 pacientes ulcerosos e 23 dispépticos funcionais, previamente tratados, sem sucesso, da infecção por *H. pylori*, foram alocados aleatoriamente nos dois grupos. A avaliação dos efeitos adversos foi realizada imediatamente após o término da medicação. Teste respiratório de controle com uréia marcada com C¹³ foi realizado oito semanas após o retratamento. **RESULTADOS:** dois pacientes foram excluídos; um por interromper o tratamento no quarto dia devido a efeitos adversos e outro pelo uso repetido de antimicrobianos logo após o regime anti-*H. pylori*. Os efeitos adversos foram leves e moderados na maioria dos casos e sem diferença entre os grupos, exceto por diarreia, maior no grupo LFR ($p=0,0025$). As taxas de erradicação dos esquemas LFR e BDFR foram, respectivamente, por intenção de tratamento, de 77 e 83% ($p=0,750$) e por protocolo de 80 e 82% ($p=1$). **CONCLUSÕES:** a associação de levofloxacina, furazolidona e rabeprazol em dose única diária por 10 dias é comparável ao esquema quádruplo administrado em duas tomadas diárias por 10 dias no retratamento da infecção por *H. pylori*.

Palavras-chave: *Helicobacter pylori*. Retratamento. Levofloxacina. Furazolidona. Rabeprazol.

ABSTRACT

H. pylori treatment failure is a growing problem in daily practice. **Aim:** to evaluate and compare the efficacy of two new regimes as second-line options in a randomized, prospective study. **Methods:** Patients previously submitted, without success, to clarithromycin-based regimes were included. ¹³C-urea breath test (UBT) was performed in all patients. The patients were randomized to receive a combination of rabeprazole 20mg, levofloxacin 500mg and furazolidone 200mg (2 tablets) administered in a single dose for 10 days (RLF) or the association of rabeprazole 20mg, bismuth subcitrate 120mg (2 tablets), doxyciclyn 100 mg and furazolidone 200 mg, twice daily, for 10 days (RBDF). Clinical examination and a new UBT was carried out 60 days after therapy. **Results:** 60 patients were included (mean age, 46 years, 43% males, 62% peptic ulcer, 38% functional dyspepsia). Two patients were excluded: one due to adverse effects on 4th day of treatment and another due the need to use other antimicrobial before control UBT. Compliance was similar in both groups (90% took correctly all medications). Side-effects, mostly mild, were also comparable between groups, except diarrhea in group RLF (p=0.0025). Per-protocol cure rates were 80% (95% CI, 65-95%) in the RLF group and 82% (95% CI 67-97%) in the RBDF (p=1.0). Intention-to-treat cure rates were, respectively, 77% (95% CI 62-93%) and 83% (95% CI 68-97%) (p=0.750). **Conclusions:** Both once-daily triple (rabeprazole, levofloxacin, furazolidone) and twice-daily quadruple therapy (rabeprazole, bismuth subcitrate, doxyciclyn and furazolidone) for ten days constitute effective alternatives in patients with clarithromycin-based regime failure.

Keys words: *Helicobacter pylori*. Treatment failure. Levofloxacin. Furazolidone. Rabeprazole.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

¹³ C	Carbono 13
13C-uréia	Uréia marcada com carbono 13
BID	Duas vezes ao dia
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DEPE	Diretoria de Ensino e Pesquisa
DNA	Ácido desoxirribonucléico
DOB	<i>Delta over baseline</i>
dupA	<i>Duodenal ulcer promoting gen</i>
EUA	Estados Unidos da América
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>
HC	Hospital das Clínicas
HE	Hematoxilina-eosina
IBP	Inibidor de bomba de prótons
IC	Intervalo de confiança
IL	Interleucina
IT	Intenção de tratamento
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MALT	Tecido linfóide associado à mucosa
Máx	Máximo
MID	Uma vez ao dia
Min	Mínimo
NS	Não significativo
OR	<i>Odds ratio</i>
PP	Por protocolo
rRNA	Ácido ribonucléico ribossômico
SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TR	Teste respiratório
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Gráfico 1 - Efeitos adversos nos dois grupos terapêuticos.....	50
Gráfico 2 - Intensidade dos efeitos adversos nos dois grupos terapêuticos.....	51
Gráfico 3 - Esquemas anti- <i>H. pylori</i> utilizados previamente à inclusão no estudo.....	53
Gráfico 4 - Taxas de erradicação de <i>H. pylori</i> nos dois grupos terapêuticos.....	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos 60 pacientes incluídos no ensaio.....	48
Tabela 2 - Efeitos adversos nos dois grupos terapêuticos.....	51
Tabela 3 - Intervalo de tempo (em dias) entre o final do tratamento e a realização do teste respiratório de controle e valores médios do teste respiratório (DOB %), nos dois grupos terapêuticos, antes e depois do tratamento anti- <i>H. pylori</i>	52
Tabela 4 - Características dos 58 pacientes avaliados quanto à erradicação de <i>H. pylori</i>	55

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	15
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	18
2.1 Epidemiologia da infecção por <i>H. pylori</i>	19
2.2 Afecções associadas.....	19
2.2.1 Gastrite.....	20
2.2.2 Úlcera péptica.....	21
2.2.3 Câncer gástrico.....	23
2.2.4 Dispepsia funcional.....	25
2.2.5 Anemia ferropriva de causa obscura.....	25
2.2.6 Púrpura trombocitopênica idiopática.....	26
2.2.7 Deficiência de vitamina B ₁₂	26
2.2.8 Outras associações.....	27
2.3 Indicações de tratamento.....	27
2.4 Esquemas de tratamento: terapêutica de primeira linha.....	28
2.4.1 Resistência antimicrobiana.....	29
2.4.2 Adesão ao tratamento.....	30
2.4.3 Regime terapêutico.....	30
2.4.4 Fatores geográficos.....	30
2.4.5 Inibidores de bomba protônica.....	31
2.4.6 Afecção a ser tratada.....	32
2.4.7 Outros fatores.....	32
2.5 Retratamento: esquemas de segunda linha e terapia de resgate.....	34
3 OBJETIVO.....	39
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	40
4.1 Pacientes.....	40
4.1.1 Critérios de inclusão.....	40
4.1.2 Critérios de exclusão.....	41
4.2	41
Delineamento do estudo.....	
4.2.1 Cálculo amostral.....	41
4.3 Métodos.....	43
4.3.1 Método da aleatorização.....	43
4.3.2 Diagnóstico da infecção por <i>H. pylori</i>	44
4.3.3 Controle clínico.....	45
4.3.3.1 Aderência dos pacientes ao tratamento.....	45
4.3.3.2 Efeitos adversos.....	45
4.3.3.3 Controle de erradicação de <i>H. pylori</i>	46
4.4 Análise dos resultados.....	46
4.5 Método estatístico.....	46
5 RESULTADOS.....	47
5.1 Adesão dos pacientes aos esquemas empregados.....	48
5.2 Efeitos adversos.....	49

5.3 Controle de erradicação de <i>H. pylori</i>	52
5.4 Tratamentos anti- <i>H. pylori</i> anteriores ao estudo.....	53
5.5 Taxas de erradicação.....	53
5.6 Associação entre as diferentes variáveis estudadas e a erradicação de <i>H. pylori</i>	56
6 DISCUSSÃO.....	57
7 CONCLUSÕES.....	62
REFERÊNCIAS.....	63
ANEXO E APÊNDICES.....	72

1 INTRODUÇÃO

Desde o reconhecimento da associação entre *H. pylori* e diversas afecções, sobretudo gastrointestinais, as indicações de seu tratamento têm sido ampliadas¹⁻³. Atualmente, além da úlcera gastroduodenal, recomenda-se a erradicação do microrganismo em outras condições, como no linfoma “tecido linfóide associado à mucosa” (MALT gástrico), em familiares de primeiro grau de portadores de câncer gástrico e na anemia ferropriva de etiologia obscura, entre outras⁴. Embora diferentes regimes antimicrobianos possam ser empregados, os melhores resultados até agora obtidos, com índices de erradicação consistentemente superiores a 80%, referem-se àqueles empregando anti-secretores associados a dois antimicrobianos, especialmente a claritromicina e a amoxicilina³⁻⁵.

Como regra, o primeiro regime anti-*H. pylori* é o que oferece a maior possibilidade de erradicar a infecção. Porém, a falência desses esquemas ocorre em 15 a 20% dos casos, determinando a necessidade de retratamento⁶. Entre os fatores que parecem contribuir para o insucesso da terapêutica anti-*H. pylori*, estão aqueles relacionados ao regime formulado, à resistência antimicrobiana (especialmente relacionada com a claritromicina⁷ e imidazólicos⁸), à adesão ao tratamento⁹, a fatores geográficos e à dose de inibidor de bomba de prótons empregada¹⁰. Mais recentemente, outros fatores ligados ao hospedeiro estão também sendo considerados determinantes do sucesso terapêutico¹¹. Reuniões de consenso recomendam como segunda linha de tratamento da infecção pelo *Helicobacter pylori* a utilização de terapia quádrupla, associando um inibidor de bomba protônica (IBP), subcitrato/subsalicilato de bismuto coloidal, metronidazol e tetraciclina, por no mínimo sete dias^{3,4}. Recentes modificações no esquema quádruplo com emprego dos fármacos em duas doses diárias, sem comprometimento da eficácia, facilitaram a posologia e favoreceram a adesão ao tratamento¹². A diretriz nacional para o tratamento da infecção - Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*⁵ – ratificou esse ajuste posológico já adotado em outros países, embora substituindo o metronidazol pela furazolidona. Cumpre

salientar que tal regime carece de validação nacional⁵. Em geral, a eficácia dos regimes de segunda linha varia entre 70 e 80%. Assim, estima-se que 5 a 20% dos pacientes permaneçam infectados após dois cursos de tratamento¹³.

Os pacientes não erradicados após regimes terapêuticos incluindo macrolídeos e nitroimidazólicos desenvolvem, com freqüência, resistência a pelo menos um desses antibióticos¹⁴. Portanto, é recomendado que os regimes de retratamento devam evitar a repetição da mesma classe de antimicrobianos e daquelas capazes de apresentar resistência cruzada.

Idealmente, a terapia de resgate para os casos refratários, após duas tentativas de tratamento, deve ser baseada em estudos microbiológicos de sensibilidade antimicrobiana⁴. Entretanto, diante da impossibilidade prática de tais estudos, pesquisas recentes têm proposto uma terapêutica empírica de terceira linha, associando um inibidor de bomba de prótons e amoxicilina à rifabutina¹⁵ ou levofloxacina¹⁶.

A rifabutina é um derivado da rifampicina, não disponível no Brasil, que apresenta inconvenientes de custo elevado e de ser droga de resgate para o tratamento de cepas multirresistentes de *mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*), o que limitaria seu uso em nosso meio¹⁵.

A levofloxacina é uma fluoroquinolona de amplo espectro, utilizada no tratamento de diferentes infecções¹⁷. Sua associação com amoxicilina e inibidor de bomba de prótons como terapia de primeira linha contra *H. pylori* mostrou bons resultados em estudos realizados em diferentes países, com taxas de erradicação entre 90 e 92%^{18,19}. Entretanto, esses resultados não foram reprodutíveis no Brasil²⁰.

A furazolidona é um derivado nitrofurano, ativa contra um amplo espectro de bactérias gram-negativo. Um estudo recente demonstrou que a associação de furazolidona, claritromicina e inibidor de bomba protônica, em dose única diária, foi capaz de manter elevados índices de erradicação (87,5%), com efeitos adversos de pequena monta, em familiares de primeiro grau de portadores de câncer gástrico²¹. Nos países em desenvolvimento, onde a resistência ao metronidazol é usualmente elevada, deve-se considerar sua substituição pela furazolidona nos esquemas de retratamento²².

O sucesso da levofloxacina nos esquemas de primeira linha associado aos bons resultados na terapia de resgate estimularam seu emprego na

terapêutica de segunda linha. Recente estudo espanhol comparou o esquema triplice, contendo levofloxacina, com o esquema quádruplo, composto de bismuto, encontrando taxas semelhantes de erradicação de *H. pylori*²³.

No Brasil, a boa resposta à furazolidona em regimes de retratamento associada aos resultados pouco convincentes da associação de levofloxacina e amoxicilina na terapêutica de primeira linha motivaram a realização de um estudo-piloto envolvendo a associação de levofloxacina, furazolidona e inibidor de bomba protônica como terapêutica de terceira linha em pacientes submetidos, sem sucesso, a regimes prévios contendo macrolídeos e metronidazol²⁴. Nesse trabalho, houve erradicação em 100% dos pacientes que completaram o tratamento, o que permitiu ao regime empregado apresentar-se como alternativa promissora no retratamento.

Os resultados promissores da associação de levofloxacina e furazolidona no retratamento da infecção por *H. pylori* indicam a necessidade de novos trabalhos para avaliar essa associação como opção de segunda linha, comparando-a com os regimes quádruplos atualmente recomendados.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Desde a divulgação dos resultados de Marshall e Warren¹, mudanças importantes ocorreram na abordagem dos pacientes com afecções gastroduodenais. O reconhecimento de que a infecção por *H. pylori* é a principal causa da úlcera péptica gastroduodenal permitiu avanços no conhecimento acerca dessa moléstia e estímulo para realização de ensaios terapêuticos em diferentes regiões do mundo. Poucos anos após a identificação de *H. pylori*, vários trabalhos indicavam a cura da doença ulcerosa, afecção antes considerada crônica e incurável, demonstrando que a erradicação do microrganismo se acompanhava de acentuada redução, ou mesmo abolição, das recidivas ulcerosas²⁵.

Os resultados animadores da erradicação de *H. pylori* na úlcera péptica gastroduodenal fomentaram diversas linhas de pesquisa, evidenciando a necessidade de melhor compreensão da história natural dessa infecção.

2.1 Epidemiologia da infecção por *H. pylori*

Investigações sorológicas mostram que nos países em desenvolvimento a maioria dos indivíduos está infectada e que a infecção é adquirida na infância, mais precocemente do que nos países desenvolvidos²⁶. No Brasil, em trabalho publicado recentemente, Zaterka *et al.* estudaram a prevalência da infecção em adultos de São Paulo²⁷. Nesse estudo, foi realizada pesquisa sorológica em doadores de sangue revelando prevalência de 66,5% de infecção, sendo maior na população não-branca, independentemente do sexo. Houve associação com aumento da idade, nível socioeconômico mais baixo e condições sanitárias precárias durante a infância. Estudos realizados em Minas Gerais mostraram prevalência de 34% de infecção em crianças de baixo nível socioeconômico²⁸. Em Belo Horizonte, no começo da década de 90, a prevalência da infecção em indivíduos adultos variava entre 40 e 80%, na dependência direta do nível socioeconômico²⁹.

Nos países desenvolvidos, há progressivo aumento da prevalência da infecção com a idade, acometendo cerca de 50% da população acima dos 60 anos e sendo pouco freqüente na infância. Porém, a realidade da prevalência não é uniforme dentro de um mesmo país. Tsai *et al.* demonstraram diferentes taxas de infecção na população hispânica norte-americana³⁰. A prevalência da infecção nos imigrantes foi de 31,4%. Na geração subsequente, nascida nos Estados Unidos da América (EUA), a prevalência foi reduzida a 9,1% e na segunda geração, com pelo menos um dos pais natural do país, para 3,1%, ambas estatisticamente semelhantes à dos norte-americanos brancos não-hispânicos. Os autores defendem que não apenas o país de origem, mas também as características familiares interferem no risco de infecção. Outros fatores possivelmente envolvidos são: baixa escolaridade familiar, más condições de habitação e contato próximo com pessoas infectadas.

Os estudos epidemiológicos têm mostrado tendência persistente de declínio na prevalência de *H. pylori* nos países desenvolvidos, como EUA, países europeus e Japão. Estudo longitudinal norte-americano mostra que a prevalência da infecção apresenta quedas que excedem 25% por década³¹.

Por outro lado, países em desenvolvimento, como a maioria da América Latina, e países subdesenvolvidos, como a maioria da África, ainda não exibem essa tendência. Apesar do declínio na prevalência de *H. pylori* nos países desenvolvidos e da melhoria das condições de vida em alguns países em desenvolvimento, admite-se que metade da população mundial esteja infectada e sob risco de desenvolver as afecções relacionadas à infecção³².

2.2 Afecções associadas

Atualmente, reconhece-se o papel da infecção por *H. pylori* em afecções dos tratos digestório e extradigestório. Algumas relações são bem compreendidas e aceitas, como a gastrite, úlcera péptica, adenocarcinoma gástrico e linfoma MALT. Entretanto, em outras situações, a relação com o microrganismo é apenas especulativa, tais como alergia alimentar, colecistolitíase e cefaléia, entre outras.

2.2.1 Gastrite

Os experimentos de auto-inoculação realizados por Marshall *et al*³³ e Morris e Nicholson³⁴, respectivamente em 1985 e 1987, reforçaram a estreita relação causal entre *H. pylori* e gastrite. Atualmente, aceita-se que a infecção está universalmente associada a achados histológicos de inflamação da mucosa gástrica.

A primoinfecção - gastrite aguda -, caracterizada pela infiltração da mucosa gástrica por células polimorfonucleares, é assintomática na maioria das vezes. Alguns indivíduos desenvolvem quadro clínico caracterizado por dor, mal-estar epigástrico, pirose, náuseas, vômitos, flatulência, sialorréia, halitose, cefaléia e astenia³⁵. Embora o quadro seja autolimitado, evoluindo sem sintomas ou, por no máximo duas semanas, na quase totalidade dos casos, a infecção não tratada permanece indefinidamente. Ocorrem alterações no infiltrado inflamatório com predomínio de células mononucleares, resultando em gastrite crônica ativa.

H. pylori é considerado o principal agente etiológico de mais de 95% das gastrites crônicas. Classicamente, as regiões mais acometidas (antro e cárdia) compreendem as mucosas não-secretoras de ácido. Contudo, numa proporção de 1 a 2% ao ano, a inflamação se estende do antro ao corpo, resultando na redução da secreção ácida e, eventualmente, na perda das células parietais e desenvolvimento de gastrite atrófica, com ou sem metaplasia intestinal, condições precursoras do câncer gástrico do tipo intestinal³⁶.

A progressão da gastrite por *H. pylori* é determinada pelo padrão e intensidade do processo inflamatório na mucosa gástrica, que estão relacionados a fatores ligados ao hospedeiro, ao microrganismo e ao ambiente. Estados de hipossecreção, resultantes da combinação desses fatores, favorecem a extensão da gastrite. Alguns autores postulam que as diferenças individuais na secreção ácida se devem à massa de células parietais geneticamente determinada ou à sensibilidade dessas células aos estímulos neurais e hormonais³⁷. Conseqüentemente, a hipossecreção gástrica que se associa à gastrite de corpo poderia ser um fator determinante, e não resultante, da gastrite.

Recentes estudos têm avaliado a ação da interleucina-1 β (IL-1 β) na redução da secreção gástrica. Essa citocina pró-inflamatória, induzida pela

infecção por *H. pylori*, é um poderoso inibidor da secreção ácida, o que poderia facilitar a colonização do microrganismo em todo o estômago³⁸.

A virulência das cepas é outro fator envolvido. A produção de citocinas inflamatórias, definidas pelo genoma bacteriano, tem relação com a intensidade da resposta inflamatória. As mais estudadas são a citotoxina vacuolizante e a proteína denominada CagA, componente da ilha de patogenicidade *cag*. A citotoxina vacuolizante, presente em todos os microrganismos, é expressa em apenas 65% das cepas, sendo responsável pelo surgimento de vacúolos nas células epiteliais³⁵. O segundo fator de patogenicidade constitui a “ilha de patogenicidade *cag*”, um fragmento existente no genoma de algumas linhagens de *H. pylori*, que induz a produção de citocinas inflamatórias. Porém, os fatores de virulência associados ao microrganismo são insuficientes para explicar as diferentes evoluções da infecção³⁹.

Muitos outros fatores permanecem obscuros. Por se tratar de infecção adquirida na infância, especula-se que os fatores ambientais ocorridos nesse período contribuam para o desfecho da infecção. Desnutrição, deficiências vitamínicas, dieta pobre em frutas e vegetais e outras doenças infecciosas, que transitoriamente promovam redução na secreção ácida na infância, poderiam influenciar o desenvolvimento da gastrite de corpo⁴⁰. Habitualmente, a gastrite crônica associada a *H. pylori* é assintomática. O principal significado clínico reside na estreita associação com a úlcera péptica, duodenal ou gástrica e com o câncer gástrico.

2.2.2 Úlcera péptica

Atualmente, a relação causal entre *H. pylori* e úlcera péptica está definitivamente comprovada. Em 2005, Lu *et al.* identificaram um gen bacteriano associado à úlcera duodenal, chamado de *dupA* (*duodenal ulcer-promoting gen*)⁴¹. O gen estava presente em 42% das úlceras duodenais e em apenas 21% dos pacientes com gastrite, apresentando-se como um novo marcador de risco aumentado para úlcera duodenal e risco reduzido para câncer gástrico. Os resultados dos ensaios clínicos são ainda mais significativos, demonstrando que a erradicação de *H. pylori* acompanha-se de cura da úlcera péptica⁴².

Diferentes avaliações têm identificado anormalidades na secreção ácida do estômago em pacientes com úlcera duodenal associada à infecção por *H. pylori*. Destacam-se o aumento na produção basal e estimulada de ácido, menor efeito inibitório da somatostatina sobre a liberação de gastrina e menor inibição da secreção ácida em resposta à distensão do antro⁴³. O produto final desses efeitos é o aumento na produção de ácido e, conseqüentemente, da carga ácida ofertada ao duodeno. Diversos trabalhos demonstram a ação lítica da bile sobre *H. pylori*, o que, teoricamente, tornaria o bulbo duodenal ambiente hostil à bactéria. Dore e Graham postulam que a presença de secreção ácida aumentada no duodeno torna insolúveis os ácidos biliares, permitindo que o microrganismo sobreviva no ambiente duodenal⁴³.

No modelo hipotético de seqüência patogênica, a úlcera duodenal é resultado da equação entre a carga ácida presente no bulbo duodenal e a capacidade do duodeno em neutralizá-la. Diversos fatores influenciam os elementos da equação, facilitando ou dificultando o desenvolvimento da úlcera. O tabagismo, por exemplo, parece favorecer a colonização de *H. pylori* no bulbo duodenal. Ao estimular a secreção ácida e inibir a de bicarbonato pelo pâncreas, pode comprometer a capacidade duodenal de neutralizar a carga ácida recebida. Porém, após a cura da infecção, a persistência do tabagismo não mais representa fator de risco para recidiva da úlcera, demonstrando que a infecção por *H. pylori* é o fator crítico para a ocorrência da lesão⁴⁴. A úlcera duodenal parece ser mais freqüente em pacientes infectados por *H. pylori* e portadores de cirrose ou pancreatite crônica, condições associadas à menor secreção de bile e de bicarbonato para o duodeno, respectivamente⁴³.

Os eventos fisiopatológicos encontrados na úlcera gástrica são menos compreendidos. As lesões gástricas propriamente ditas ocorrem quase sempre em mucosa não-secretora de ácido ou próximo à junção com mucosa não-secretora. As lesões antropilóricas são consideradas duodenais do ponto de vista fisiopatológico. Embora a colonização gástrica pelo *H. pylori* ocorra com mais densidade no antro gástrico, a virulência é dependente do pH local. Estudos sugerem que a virulência bacteriana seja maximizada nas zonas de transição, pelas características locais do pH, o que facilitaria a ocorrência de inflamação e, conseqüentemente, ulceração⁴⁵.

Considera-se que 95% das úlceras duodenais e 70 a 80% das úlceras gástricas sejam causadas por *H. pylori*. A menor prevalência da infecção nas úlceras gástricas reflete as lesões associadas aos antiinflamatórios.

2.2.3 Câncer gástrico

Em 1975, na era pré-*H. pylori*, Pelayo Correa *et al.* propuseram um modelo seqüencial para a carcinogênese gástrica, que foi confirmado por estudos posteriores⁴⁶. À época, defendiam uma cascata neoplásica a partir da gastrite crônica, que evoluía para gastrite atrófica, metaplasia intestinal, displasia e, finalmente, carcinoma gástrico. Os conhecimentos acumulados após a identificação de *H. pylori* comprovaram o modelo proposto por Correa e permitiram que, em 1994, a Organização Mundial de Saúde considerasse o microrganismo um carcinógeno do grupo I (definido) para a ocorrência de câncer gástrico em humanos⁴⁷. A seqüência neoplásica, defendida desde 1975, foi reproduzida em modelos animais infectados por *H. pylori*⁴⁸.

A comprovação definitiva da associação entre *H. pylori* e o câncer gástrico deve provir de estudos de intervenção. Alguns desses estudos já estão em andamento e com resultados preliminares já comunicados. Numa região da China com alta incidência de adenocarcinoma gástrico, Wong *et al.* compararam os resultados prospectivos do tratamento anti-*H. pylori* aleatorizado na população⁴⁹. No acompanhamento de 7,5 anos, os autores observaram diferença de 37% na incidência do câncer gástrico no grupo erradicado, porém sem significância estatística. Na análise dos subgrupos, concluíram que pacientes sem lesões pré-cancerosas no início do estudo tiveram redução na incidência de câncer, com diferenças estatísticas. Já nos pacientes que apresentavam lesões pré-cancerosas à inclusão no trabalho, não houve diferença na incidência de câncer entre os grupos placebo e erradicado. A interpretação desses dados é controversa, mas a maioria dos pesquisadores entende que as lesões pré-cancerosas – atrofia, metaplasia intestinal e displasia – talvez representem um ponto sem retorno, em que a erradicação de *H. pylori* não mais interrompe a seqüência neoplásica.

Em recente revisão sistemática, Fuccio *et al.* concordaram com os achados de Wong e concluíram que a erradicação parece reduzir a incidência do câncer gástrico apenas nos pacientes sem lesões pré-cancerosas de base⁵⁰, ou seja, atua apenas nos primeiros estágios da cascata neoplásica proposta por Correa. Apesar disso, tem sido descrito algum grau de regressão tanto da atrofia da mucosa como da metaplasia intestinal. Após 12 anos de acompanhamento de pacientes tratados, Mera *et al.* relataram que a atrofia e a metaplasia intestinal regrediram à taxa igual ao dobro do quadrado do tempo de erradicação da infecção⁵¹. Os resultados foram mais pronunciados nos pacientes com lesões menos intensas.

O processo carcinogênético seria resultado da interação entre a bactéria e o hospedeiro. Os mecanismos patogênicos seriam proliferação celular do epitélio gástrico, apoptose, resposta imune do hospedeiro, redução da concentração de ácido ascórbico e lesão celular direta causada pelas fosfolipases, urease e citotoxinas liberadas por algumas cepas de *H. pylori*⁵².

Em 2005, Houghton e Wang apresentaram a proposta de um novo mecanismo patogênico⁵³. As células-tronco da medula óssea, freqüentemente recrutadas por resposta inflamatória, poderiam representar a fonte potencial do câncer gástrico. A mucosa infectada por *H. pylori* evoluiria para atrofia mediada por apoptose. As células-tronco, atraídas pelo processo, colonizariam a mucosa, dando seqüência à metaplasia, displasia e câncer intra-epitelial.

Enquanto o carcinoma do tipo intestinal é bem compreendido pela evolução da gastrite crônica por *H. pylori*, a carcinogênese do carcinoma do tipo difuso é ainda bastante obscura. O único fator de risco reconhecido é a presença do microrganismo, eventualmente sob a modulação de fatores constitucionais e/ou genéticos⁵⁴.

Além do adenocarcinoma, também o linfoma gástrico do tipo MALT (tecido linfóide associada à mucosa) está associado à infecção por *H. pylori*. São linfomas não-Hodgkin, de baixo grau, da linhagem de células B, originados da zona marginal dos folículos linfóides que surgem na mucosa gástrica em resposta ao estímulo antigênico do microrganismo. Diferenças genéticas nas cepas bacterianas podem ser responsáveis pelo desenvolvimento do linfoma⁵². A estreita relação entre *H. pylori* e linfoma MALT é evidenciada pelos efeitos da erradicação na regressão do tumor. O tratamento do linfoma MALT de baixo grau

apenas pela erradicação de *H. pylori* acompanha-se de remissão completa em 50 a 95% dos casos e remissão parcial ou ausência de resposta nos demais⁵⁵.

2.2.4 Dispepsia funcional

Em 2006, o Consenso de Roma III adotou novos critérios para definição da dispepsia funcional⁵⁶, segundo os quais, para esse diagnóstico, é fundamental a presença de um ou mais dos seguintes sintomas na ausência de lesões estruturais que possam explicá-los: empachamento pós-prandial, saciedade precoce, dor e queimação epigástricas.

É necessário que os sintomas tenham se iniciado há no mínimo seis meses e que estejam presentes e ativos nos últimos três meses. Pelas características dos sintomas, a dispepsia funcional pode ser classificada em síndrome do desconforto pós-prandial e síndrome da dor epigástrica, substituindo a antiga denominação de dispepsia tipo úlcera e tipo dismotilidade.

Em que pese à mudança de conceitos e à redução do tempo necessário para o diagnóstico de 12 para seis meses, as dúvidas sobre o papel de *H. pylori* na fisiopatologia da síndrome continuam. Uma recente revisão sistemática envolvendo mais de 3.500 pacientes concluiu pela redução de 10% no risco relativo de pacientes com dispepsia nos quais o *H. pylori* foi erradicado⁵⁷. O número necessário ao tratamento para cura da dispepsia foi 14, ou seja, em 14 pacientes erradicados, um obteve remissão dos sintomas. A revisão mostrou que a erradicação de *H. pylori* nos pacientes dispépticos tem impacto pequeno, mas estatisticamente significativo.

O mecanismo fisiopatológico envolvido na gênese dos sintomas permanece incerto, sendo aventadas alterações da secreção ácida, distúrbios de motilidade gastroduodenal e percepção visceral alterada, entre outros⁵⁸.

2.2.5 Anemia ferropriva de causa obscura

A infecção por *H. pylori* pode associar-se, ainda, a afecções extradigestivas⁵⁹. Os fundamentos para a associação da anemia ferropriva de

causa obscura com a infecção por *H. pylori* derivam da observação de que o ferro constitui fator de crescimento essencial para o microrganismo, que é capaz de captá-lo do homem⁶⁰. O possível mecanismo patogênico inclui as perdas ocultas de sangue secundárias à gastrite crônica erosiva, menor absorção de ferro pela hipo ou acloridria da gastrite e pela redução nos níveis de ácido ascórbico no suco gástrico, que potencializa sua absorção. Trabalhos não-controlados sugerem a melhora dos parâmetros hematimétricos após a erradicação de *H. pylori* em pacientes com anemia ferropriva de causa obscura, sem suplementação de ferro^{61,62}.

2.2.6 Púrpura trombocitopênica idiopática

Na púrpura, o papel de *H. pylori* tem sido avaliado em diferentes estudos. Alguns autores encontraram nos títulos de anticorpos antiCagA fatores preditores da melhora hematológica com a erradicação de *H. pylori*, inferindo que a reação imunológica entre plaquetas e anticorpos antiCagA possa ter alguma relação na patogênese da púrpura⁶³. Os resultados da erradicação de *H. pylori* na evolução da púrpura são discordantes entre os diferentes países. Taxas de resposta mais favoráveis são encontradas no Japão e Itália, ao contrário dos resultados obtidos por norte-americanos e europeus não-italianos⁶⁴. Com base nos trabalhos de revisão que descreveram melhora nos níveis de plaquetas após a erradicação de *H. pylori*, o Consenso de Maastricht III recomenda a pesquisa e o tratamento da infecção em portadores de púrpura trombocitopênica idiopática⁴.

2.2.7 Deficiência de vitamina B₁₂

A presença de *H. pylori* induz a formação de auto-anticorpos que agridem a bomba protônica gástrica em 20 a 30% dos pacientes. A presença desses auto-anticorpos está associada à gravidade da gastrite, aumento da atrofia e apoptose da mucosa do corpo gástrico. Ao comprometer a secreção de fator intrínseco, a gastrite atrófica de corpo pode levar à má-absorção de vitamina

B₁₂ no intestino⁶⁵. Nesse contexto, as características histopatológicas e clínicas são similares às da gastrite auto-imune⁶⁶.

2.2.8 Outras associações

Tem-se postulado que a infecção por *H. pylori* poderia estar associada a muitas outras condições, incluindo doença coronariana, cefaléia, dermatites e diabetes *mellitus*. Porém, os resultados são inconsistentes e os estudos passíveis de críticas⁵⁹.

2.3 Indicações de tratamento

O Grupo Europeu para Estudo do Helicobacter, a partir dos Consensos de Maastricht, reviu as diretrizes para o tratamento da infecção^{3,4}. Segundo tais reuniões, a erradicação de *H. pylori* está fortemente recomendada nas condições:

- úlcera péptica gastroduodenal ativa ou cicatrizada, incluindo as lesões complicadas;
- linfoma tipo MALT de baixo grau;
- gastrite atrófica, com ou sem metaplasia intestinal;
- pós-resssecção de câncer gástrico;
- familiares de primeiro grau dos pacientes com câncer gástrico;
- desejo do paciente.

Na anemia ferropriva de causa obscura e púrpura trombocitopênica idiopática, o tratamento da infecção deve ser considerado. Quanto aos pacientes dispépticos, os membros do Consenso consideraram recomendável a estratégia de pesquisar e erradicar *H. pylori*, empregando um teste não-invasivo para pacientes sem sinais de alarme e com idade abaixo dos 45 anos. O ponto de corte da idade pode variar entre os países, na dependência da prevalência de câncer gástrico⁴.

O II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*, realizado em 2004, reforçou as indicações do Grupo Europeu entre nós, adequando os esquemas de tratamento à realidade nacional⁵.

2.4 Esquemas de tratamento: terapêutica de primeira linha

O Consenso de Maastricht III recomenda como regime de primeira escolha na erradicação de *H. pylori* o esquema tríplice, composto de amoxicilina, claritromicina e inibidor de bomba de prótons por no mínimo sete dias, em populações cuja resistência primária à claritromicina for inferior a 15 a 20%⁴. Nas populações com resistência ao metronidazol inferior a 40%, a combinação de IBP, claritromicina e metronidazol é preferível. Regimes quádruplos constituem alternativa a esses dois esquemas.

No Brasil, os participantes do II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* optaram por recomendar o esquema tríplice de amoxicilina, claritromicina e inibidor de bomba protônica durante sete dias, evitando-se o uso de metronidazol, em razão da elevada resistência bacteriana a essa droga em nosso meio⁶⁷.

Em regime alternativo, recomendou-se a associação de inibidor de bomba de prótons, claritromicina e furazolidona, medicação muito empregada entre nós e de custo bastante acessível. Particularmente útil em pacientes impedidos de usar amoxicilina, essa associação apresenta excelentes índices de erradicação do microrganismo, embora com efeitos adversos não desprezíveis. Uma terceira alternativa terapêutica proposta pelo Consenso é a associação de furazolidona, tetraciclina e inibidor de bomba de prótons durante sete dias. Em estudo nacional, essa associação atingiu 70% de sucesso na erradicação, com efeitos colaterais em 15% dos casos. Apesar do baixo índice de cura, essa opção tem a vantagem de oferecer antimicrobianos disponíveis para a população na rede do Sistema Único de Saúde.

Contudo, mesmo os melhores regimes antimicrobianos apresentam falha terapêutica em até 20% dos casos, determinando a necessidade de retratamento. Os principais fatores envolvidos na falha terapêutica são a resistência antimicrobiana e a adesão do paciente ao regime terapêutico. Porém, outros fatores podem ser relacionados:

- características do regime terapêutico formulado;
- fatores geográficos;
- dose de inibidor de bomba de prótons empregada;
- afecção gastroduodenal a ser tratada.

2.4.1 Resistência antimicrobiana

A resistência bacteriana pode explicar grande parte das falhas terapêuticas dos regimes de erradicação. Os macrolídeos e os imidazólicos são os principais agentes antimicrobianos associados ao desenvolvimento de resistência. Vários estudos concordam que a resistência é um dos principais fatores determinantes do sucesso da erradicação de *H. pylori*^{9,68}.

Geralmente, consideram-se três tipos de resistência: a) resistência primária ou intrínseca, na qual a cepa do microrganismo está excluída do espectro de ação do agente testado, principalmente devido à barreira da membrana celular que impede a penetração do antimicrobiano no interior da bactéria; b) secundária ou adquirida, na qual algumas cepas inicialmente suscetíveis ao antimicrobiano tornam-se resistentes por mutações genéticas ou infecções por plasmídios; c) farmacológica, quando *H. pylori*, embora sensível *in vitro*, é resistente *in vivo*, sobretudo pela incapacidade de o antimicrobiano atingir concentração suficiente no sítio de infecção⁶⁹.

Os gens bacterianos *rdxA* e *frxA* codificam nitrorredutases que promovem a ativação do metronidazol. As mutações nesses gens são a principal causa do rápido aparecimento de cepas resistentes ao metronidazol⁷⁰. Outro mecanismo envolvido é a resistência cruzada entre os nitroimidazólicos. O desenvolvimento dessas cepas reduz a eficácia dos regimes compostos de metronidazol, que usualmente é acima de 90%, para taxas inferiores a 50%⁷¹.

O impacto negativo da resistência aos macrolídeos está bem estabelecido. Vários estudos indicam que a resistência à claritromicina está associada a mutações no gene 23S do ácido ribonucléico ribossômico (rRNA), diminuindo a afinidade entre os ribossomos e a claritromicina⁷². Mégraud demonstrou que duas de cada três cepas de *H. pylori* tornam-se claritromicina-

resistentes após falha do regime terapêutico de primeira linha contendo claritromicina⁷.

2.4.2 Adesão ao tratamento

A não adesão do paciente ao tratamento é um dos principais fatores do insucesso na terapêutica de primeira linha⁷³. Estudos demonstram que a taxa de erradicação correlaciona-se diretamente com a ingestão da medicação prescrita. Graham *et al.* comprovaram que a ingestão de menos de 60% da medicação compromete significativamente o sucesso do tratamento, reduzindo de 90 para 69% as taxas de erradicação⁷⁴.

2.4.3 Regime terapêutico

Embora o *H. pylori* seja sensível *in vitro* a vários antimicrobianos e a supressão temporária do microrganismo ocorra facilmente ao final do tratamento, a erradicação definitiva, ou seja, a ausência em exames realizados pelo menos um mês após o final do tratamento não é facilmente obtida⁷⁵. Muitos dos insucessos observados na terapêutica anti-*H. pylori* devem-se à reduzida atividade dos antimicrobianos no microambiente gástrico, resultando em concentrações subinibitórias na mucosa gástrica⁷⁶.

A melhor estratégia terapêutica consiste na utilização de um anti-secretor, usualmente um inibidor de bomba de prótons ou citrato de bismuto ranitidina associado a dois antibacterianos por um período de sete a 14 dias. A associação de IBP aos antimicrobianos atua de maneira sinérgica, potencializando os efeitos bactericidas do regime⁷⁷.

2.4.4 Fatores geográficos

Variações geográficas no sucesso dos esquemas de erradicação refletem as características de resistência antimicrobiana nas diversas regiões do

mundo e mesmo dentro de um único país. Diferentes taxas de resistência, por sua vez, parecem refletir o consumo de antimicrobianos pela população local. Regiões com menos necessidade de uso dos antibacterianos ou com mais controle na liberação apresentam taxas mais baixas de resistência^{71,78}.

A prevalência da resistência aos nitroimidazólicos difere consideravelmente entre os países. Enquanto nos Estados Unidos e Europa varia de 10 a 50%, nos países em desenvolvimento as taxas podem ser superiores a 80%^{71,78}. No Brasil, situam-se entre 40 e 60%. Como em outros países, a resistência é mais prevalente entre as mulheres, provavelmente devido ao uso de nitroimidazólicos para tratamento de infecções ginecológicas⁷⁹.

Do ponto de vista epidemiológico, a resistência à claritromicina aproxima-se de 15% em algumas regiões da Europa⁸⁰. Nos Estados Unidos, um estudo prospectivo realizado no Alaska entre 1999 e 2003 encontrou 31% de resistência à claritromicina⁷⁸. Em estudo brasileiro, a resistência primária foi de 16%⁸¹. Para os próximos anos, espera-se aumento na taxa de resistência à claritromicina em decorrência do uso freqüente de macrolídeos para cobertura de diversas infecções, sobretudo respiratórias.

2.4.5 Inibidores de bomba protônica

O impacto da resistência primária e o risco de resistência secundária podem ser reduzidos com a associação de inibidores de bomba de prótons ao esquema antimicrobiano. Estudos demonstram existir ação sinérgica entre os anti-secretores e os antimicrobianos. As taxas de erradicação de *H. pylori* não parecem significativamente afetadas pelos diferentes inibidores de bomba de prótons (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol)⁸².

Em 2002, uma metanálise mostrou que a dose dos inibidores de bomba de prótons tem relação com o sucesso do regime terapêutico. Esquemas com doses convencionais parecem ser 10% menos eficazes do que os regimes que empregam dose dupla, quando associados à amoxicilina e claritromicina¹⁰. Contudo, a superioridade da dose dupla de IBP não se estendeu ao regime composto de claritromicina e metronidazol. Os autores acreditam que o

sinergismo bactericida entre esses antimicrobianos compense o efeito da dose convencional de IBP.

2.4.6 Afecção a ser tratada

Estudos de metanálise sugerem que pacientes com afecções gastroduodenais distintas podem apresentar diferentes respostas terapêuticas a um mesmo regime⁸³. A falha terapêutica parece maior nos pacientes dispépticos do que nos portadores de úlcera péptica. Especula-se que as razões para essa diferença estejam relacionadas à virulência das cepas do microrganismo, à adesão do paciente ao tratamento e ao estado inflamatório da mucosa gastroduodenal.

Broutet *et al.* também observaram essas diferenças⁸⁴. Num estudo que envolveu mais de 2.700 pacientes, a falha terapêutica nos pacientes ulcerosos foi de 21,9 e de 33,7% nos pacientes dispépticos. Contudo, uma revisão sistemática mais recente não encontrou esses resultados⁸⁵. Os autores concluíram não haver diferença na resposta terapêutica entre ulcerosos e dispépticos. As discordâncias verificadas por outros grupos foram atribuídas às doses subótimas de inibidores de bomba de prótons, à duração inadequada do tratamento e aos diferentes regimes de erradicação.

2.4.7 Outros fatores

Mais recentemente, outros fatores ligados ao hospedeiro estão sendo considerados determinantes do sucesso terapêutico. A presença de polimorfismos do citocromo P450, isoenzima 2C19, responsável pela metabolização dos inibidores de bomba protônica, parece clinicamente relevante⁸⁶.

A partir da técnica de reação em cadeia da polimerase, três genótipos são considerados:

- homozigóticos - metabolizador rápido;
- heterozigóticos – metabolizador intermediário;

- metabolizador lento, que expressa enzimas não-funcionais ou inativas.

Estudos demonstram que a taxa de erradicação de *H. pylori* em esquemas que empregam omeprazol é semelhante em metabolizadores lentos e intermediários, mas significativamente mais alta que a encontrada nos metabolizadores rápidos⁸⁶. Os autores acreditam que a rápida metabolização do inibidor de bomba de prótons determine mais baixos níveis séricos da droga, comprometendo o sucesso da erradicação. Na metabolização dos outros inibidores de bomba de prótons, o rabeprazol é o que apresenta menos dependência da isoenzima 2C19, acenando com a perspectiva de vantagem terapêutica. Um estudo de metanálise reafirmou a superioridade dos esquemas com lansoprazol e rabeprazol nos metabolizadores rápidos, assemelhando as taxas de sucesso às encontradas nos portadores dos outros genótipos⁸⁷. Porém, os críticos desse trabalho argumentam que outros fatores podem estar envolvidos, como a resistência bacteriana aos antibióticos⁸⁸.

Polimorfismos da IL-1 β e do fator de necrose tumoral alfa estão associados a diferenças individuais na inflamação da mucosa gástrica e inibição da secreção ácida em resposta à infecção por *H. pylori*. Tais diferenças parecem interferir na atividade dos antimicrobianos e, conseqüentemente, no sucesso dos esquemas de erradicação. Embora existam trabalhos discordantes, um estudo recente demonstrou que o polimorfismo da IL-1 β constitui fator independente do genótipo do citocromo P450 isoenzima C219 na erradicação da infecção pelo esquema tríplice⁸⁹.

Após sucessivas evidências em contrário, uma metanálise recente reacendeu a discussão sobre o papel do tabagismo na falência terapêutica⁹⁰. A pesquisa, que envolveu mais de 5.000 pacientes, descreveu que a falência terapêutica entre tabagistas é 1,95 vez maior do que a encontrada entre não-tabagistas e que fumantes têm probabilidade 8,4% maior de falência terapêutica do que não-fumantes. Muitas limitações são encontradas no trabalho, como a falta de estratificação entre tabagismo pregresso e atual, relação dose-efeito (quantidade de cigarros consumidos), informações sobre a adesão dos pacientes ao tratamento, heterogeneidade dos esquemas de erradicação, entre outras. Entretanto, esses resultados podem indicar que a taxa de erradicação seja potencializada pela cessação do tabagismo.

Além da resistência aos antimicrobianos, outras características do microrganismo são apontadas como fatores independentes relacionados à falha da erradicação. Cepas Cag-positivas parecem prever sucesso terapêutico. Em metanálise, Suzuki *et al.* concluíram que a falha terapêutica nos indivíduos infectados por cepas de *H. pylori* CagA-positivas é duas vezes menor que a encontrada nos infectados por cepas CagA-negativas⁹¹.

2.5 Retratamento: esquemas de segunda linha e terapia de resgate

Indicada a erradicação, diante da falha terapêutica dos esquemas de primeira linha, os regimes de retratamento se impõem. Apesar das propostas terapêuticas dos consensos internacionais, no momento da formulação do regime os ensaios clínicos regionais devem ser valorizados.

A simples repetição do mesmo tratamento geralmente não induz à erradicação, com resultados raramente superiores a 50%⁹².

Visto que a falência terapêutica induz ao desenvolvimento de resistência secundária e/ou cruzada, a reutilização de macrolídeos e nitroimidazólicos é desaconselhável.

Apesar da crescente recomendação para que testes de cultura e sensibilidade norteiem o planejamento dos esquemas de segunda linha, existem questionamentos. Trata-se de recurso propedêutico teoricamente atrativo, mas restrito na prática clínica pelo custo elevado e pela indisponibilidade na maioria dos centros médicos. Outra crítica é quanto à aplicação dos resultados, pois a suscetibilidade de um antimicrobiano *in vitro* nem sempre prediz sucesso na erradicação *in vivo*. No final da década de 90, o debate sobre a necessidade dos testes de cultura de *H. pylori* foi intensificado. Lamouliatte *et al.* não encontraram diferenças significativas entre um esquema terapêutico fundamentado nos testes de sensibilidade e um regime formulado empiricamente em pacientes que haviam apresentado falha terapêutica⁹³. Por todas essas dificuldades, os consensos de tratamento continuaram com a sugestão de esquemas empíricos de segunda linha, recomendando testes de sensibilidade somente na presença de nova falha terapêutica.

Trabalhos atuais têm demonstrado a superioridade dos regimes de retratamento fundamentados nos testes de sensibilidade^{94,95}. Em 2005, os membros do Consenso de Maastricht III, reconhecendo a superioridade dos regimes baseados em testes de cultura, recomendaram essa medida para a formulação dos esquemas de terceira linha, conhecidos como terapias de resgate⁴. Estando indisponíveis, regimes empíricos podem ser empregados.

No retratamento, o Consenso de Maastricht III recomenda a utilização de terapia quádrupla, associando inibidor de bomba de prótons, subcitrato/subsalicilato de bismuto coloidal, metronidazol e tetraciclina, caso não tenha sido utilizada como primeira linha de tratamento. Porém, o esquema quádruplo carece de comodidade posológica, pois emprega três antimicrobianos, usados três ou quatro vezes ao dia. Quando os compostos de bismuto não estiverem disponíveis, como em muitos países europeus, o Consenso recomenda a associação de IBP, metronidazol e amoxicilina ou tetraciclina.

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, onde a resistência ao metronidazol é elevada, a substituição do metronidazol pela furazolidona deve ser considerada, uma vez que a resistência de *H. pylori* à furazolidona é baixa e resultados relevantes têm sido alcançados com essa droga⁸⁴.

Os resultados da Graham *et al.*, que descreveram a eficácia do esquema quádruplo em duas tomadas diárias¹², levaram os membros do II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* a propor sua administração apenas duas vezes ao dia (BID), embora tal regime ainda careça de validação nacional⁵. No retratamento de pacientes que usaram o esquema composto de amoxicilina, claritromicina e IBP ou claritromicina, furazolidona e IBP, o regime recomendado é a associação de IBP em dose plena, sal de bismuto, furazolidona e amoxicilina ou doxiciclina, administrados duas vezes ao dia, durante 10 ou 14 dias.

Esquemas alternativos de retratamento incluem a associação de subcitrato de bismuto ranitidina, nitroimidazólico (metronidazol ou tinidazol) e amoxicilina ou tetraciclina⁹⁶. Nos países que não dispõem de bismuto, os esquemas alternativos são ainda mais variados. Na França, bons resultados são obtidos com o emprego de inibidor de bomba protônica, amoxicilina e metronidazol por 14 dias⁹³. Esse esquema é particularmente interessante nas áreas de baixa resistência bacteriana ao metronidazol. Outros esquemas

quádruplos de retratamento recomendados incluem a associação de macrolídeos, amoxicilina e furazolidona e IBP.

Uma opção não disponível no Brasil é o emprego de rifabutina associada a amoxicilina e inibidor de bomba de prótons. A rifabutina, embora altamente eficaz contra *H. pylori*, apresenta custo elevado, mielotoxicidade, além de ser derivada de rifampicina, empregada para infecções por *Mycobacterium* em pacientes com imunodeficiência, devendo ser reservada para tratamento de micobactérias multirresistentes. Apesar dos bons resultados na erradicação de *H. pylori*, suas limitações têm estimulado o interesse em novas drogas, como as quinolonas⁹⁴ e a furazolidona⁹⁷.

A furazolidona é derivada dos nitrofuranos, ativa contra amplo espectro de bactérias gram-negativo, gram-positivo e alguns protozoários. Age através da inibição de enzimas bacterianas, principalmente as envolvidas no ciclo de Krebs⁹⁸. Aparece no plasma uma hora após a ingestão, com pico máximo de absorção nas primeiras quatro horas. São raros os registros de cepas de *H. pylori* resistentes à furazolidona. Apresenta baixo custo, sendo particularmente útil nas populações de baixa renda, como no continente latino-americano. Tem como principal limitação os expressivos índices de efeitos colaterais, sobretudo gastrointestinais. Em estudo realizado com familiares de primeiro grau de portadores de câncer gástrico, a associação de furazolidona, claritromicina e inibidor de bomba protônica em dose única diária foi capaz de manter elevados índices de erradicação (87,5%), com efeitos adversos de pequena monta²¹.

Apesar dos diferentes esquemas propostos para o retratamento da infecção por *H. pylori*, a eficácia dos regimes de segunda linha geralmente não ultrapassa 70 a 80%. Portanto, estima-se que 5 a 20% dos pacientes permaneçam infectados após dois cursos de tratamento. Para casos refratários, após duas tentativas de tratamento, estudos recentes têm proposto, uma terapêutica de terceira linha, associando um inibidor de bomba de prótons e amoxicilina à rifabutina ou levofloxacina. Em face dos inconvenientes da rifabutina, a levofloxacina desponta como alternativa promissora.

A levofloxacina é uma fluoroquinolona de amplo espectro, mais ativa contra gram-negativos, muito utilizada nas infecções urinárias, pélvicas e respiratórias. São agentes bactericidas que inibem a síntese do ácido desoxirribonucléico (DNA) de organismos susceptíveis a partir do bloqueio às

enzimas DNA girase e topoisomerase IV, essenciais à replicação e reparação do DNA bacteriano. Apresenta boa absorção oral, sendo pouco afetada quando ingerida às refeições⁹⁹. A posologia é em tomada única diária, com pico sérico uma hora após sua ingestão. A droga é bem tolerada, as reações adversas são incomuns, podendo existir efeitos gastrointestinais. Em estudos realizados em diferentes países, a associação de levofloxacina, amoxicilina e inibidor de bomba de prótons como terapia de terceira linha contra *H. pylori* mostrou bons resultados, com taxas de erradicação entre 66 e 83%^{16,100}. Como terapia de primeira linha de tratamento, Cammarota *et al.* encontraram taxas de erradicação acima de 90%¹⁸.

No entanto, esses resultados não foram reprodutíveis em nosso meio. Um estudo multicêntrico brasileiro comparou a associação de inibidor de bomba protônica, claritromicina e amoxicilina com a associação de inibidor de bomba protônica, levofloxacina e amoxicilina por sete dias em 141 pacientes virgens de tratamento anti-*H. pylori*²⁰. Os índices de erradicação com o esquema contendo claritromicina (94%) foram estatisticamente superiores àqueles contendo levofloxacina (70%), sinalizando problemas com esse regime no Brasil.

O bom desempenho da levofloxacina na terapêutica de terceira linha da infecção por *H. pylori* estimula as pesquisas que avaliam seu papel na terapêutica de segunda linha. Um estudo italiano comparou os resultados de esquema quádruplo, composto de inibidor protônico, bismuto, tetraciclina e metronidazol, com esquema tríplice contendo levofloxacina, amoxicilina e inibidor de bomba protônica. Os resultados obtidos demonstraram índices de erradicação significativamente mais elevados no grupo que empregou a levofloxacina¹⁰¹. Recentemente, Gisbert *et al.* concluíram que esse esquema tríplice é comparável ao regime composto de citrato de bismuto ranitidina, metronidazol e tetraciclina em pacientes nos quais falharam amoxicilina, claritromicina e IBP²³.

Os resultados pouco convincentes da associação de levofloxacina e amoxicilina na terapêutica de primeira linha em nosso meio associados à boa resposta à furazolidona em regimes de retratamento motivaram a realização de um estudo-piloto envolvendo a associação de levofloxacina, furazolidona e inibidor de bomba protônica como terapêutica de terceira linha em pacientes submetidos, sem sucesso, a regimes prévios contendo macrolídeos e metronidazol²⁴. Nesse estudo, o regime de tomada única diária erradicou 100%

daqueles que completaram a investigação, acenando como opção terapêutica no retratamento.

A recente experiência de outros países empregando levofloxacina como opção de segunda linha terapêutica e os bons resultados obtidos em nosso meio envolvendo levofloxacina e furazolidona em regimes de terceira linha sugerem a realização de novos estudos comparando esse regime com os esquemas quádruplos atualmente recomendados para o retratamento da infecção, visto seu custo mais baixo, mais comodidade posológica e, possivelmente, mais adesão ao tratamento.

3 OBJETIVO

Comparar a eficácia da associação de levofloxacina (500 mg), furazolidona (400 mg) e rabeprazol (20 mg) - esquema LFR -, em tomada única diária, durante 10 dias, com o esquema quádruplo composto de subcitrato de bismuto (120 mg), doxiciclina (100 mg), furazolidona (200 mg) e rabeprazol (20 mg) - esquema BDFR -, em duas tomadas diárias, por 10 dias, no retratamento de *H. pylori*.

Comparar pacientes portadores de úlcera péptica e dispepsia funcional quanto à erradicação de *H. pylori* em regimes de retratamento.

4 PACIENTES E MÉTODOS

O estudo foi realizado no Ambulatório de Esôfago, Estômago e Duodeno do Instituto Alfa de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/ UFMG) no período de março de 2005 a abril de 2007.

4.1 Pacientes

Os pacientes elegíveis foram atendidos e avaliados no referido Ambulatório a partir de encaminhamento médico. Todos foram atendidos pelo Sistema Único de Saúde e cadastrados no Serviço de Arquivo Médico e Estatístico (SAME) do HC/UFMG. As consultas, em sua totalidade, foram realizadas pelo mesmo profissional, qual seja, o autor desta dissertação.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (COEP), Parecer 016/05 (ANEXO A).

4.1.1 Critérios de inclusão

- Concordância em participar do estudo após esclarecimento dos objetivos da investigação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).
- Pacientes portadores de úlcera péptica endoscopicamente comprovada ou dispepsia funcional, previamente submetidos, sem sucesso, a tratamento anti-*H. pylori* com regime contendo associação de claritromicina, amoxicilina ou furazolidona e inibidor de bomba protônica.
- Presença de infecção por *H. pylori* confirmada, no mínimo, pelo teste respiratório (TR) com uréia marcada com carbono-13.

4.1.2 Critérios de exclusão

- Menores de 18 anos de idade.
- História de hiper-sensibilidade às drogas envolvidas no ensaio clínico.
- História pregressa de cirurgia para ressecção gástrica.
- Gestantes, lactantes e/ou mulheres férteis que não estivessem utilizando métodos contraceptivos seguros.
- Presença de co-morbidades (cardiopatias, hepatopatias, nefropatias, doenças neurológicas, diabetes *mellitus* insulino-dependente, neoplasias, coagulopatias) que, a juízo do investigador, comprometessem a participação no estudo.

- Presença de
- uso de antimicrobianos ou sais de bismuto nas quatro semanas antecedentes à inclusão no estudo.

4.2

Delineamento do estudo

Ensaio clínico aleatorizado e prospectivo comparando o regime tríplice ao esquema quádruplo.

4.2.1 Cálculo amostral

Constituídos dois grupos de tratamento:

- Grupo I - Esquema tríplice: tratamento alternativo
- Grupo II - Esquema quádruplo: tratamento padrão

Denominação:

- p_1 - proporção de erradicação no grupo I

- p_2 - a proporção de erradicação no grupo II

As hipóteses a serem testadas são:

$H_0: p_I = p_{II}$ versus $H_1: p_I \neq p_{II}$

O nível de confiança α foi determinado em 0,05 e o poder de detecção de diferenças $(1-\beta)$ em 0,80, conforme recomendação da literatura.

O tamanho de cada amostra necessário para se testarem as hipóteses de interesse foi obtido por meio da expressão:

$$n = \frac{\left[z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{1-\beta} \sqrt{p_I - (1-p_I) + p_{II}(1-p_{II})} \right]^2}{(p_I - p_{II})^2}$$

Na equação, \bar{p} é a média de p_I e p_{II} .

O valor de p_I proveio de estudo-piloto realizado previamente, que erradicou 100% dos pacientes tratados²⁴. Para efeito do cálculo do tamanho da amostra, tem-se $p_I=1$. O valor de p_{II} foi estimado em 0,75, conforme os índices de sucesso do esquema I obtido em outros estudos. O valor de \bar{p} , média aritmética de p_I e p_{II} , foi 0,875.

Pela tabela Z de distribuição padrão, tem-se $z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ e $z_{1-\beta} = 0,84$.

Completando os termos da equação, $n=26$ em cada grupo do estudo, 52 participantes no total. Considerando perdas de seguimento de 15%, o cálculo de tamanho amostral foi de 60 pacientes.

Em resumo, foram necessários 60 pacientes alocados em dois grupos para a detecção, com nível de significância de 95%; e em 80% das vezes, diferença estatisticamente significativa entre o tratamento padrão com resultado estimado em 75% e o tratamento proposto com sucesso estimado em 100%. Com base em experiências anteriores que tiveram perda de seguimento de até 20%, a tabela de aleatorização incluiu 70 pacientes.

4.3 Métodos

4.3.1 Método da aleatorização

A seqüência de tratamentos foi sorteada a partir do conjunto de 70 fichas, sendo metade do esquema tríplice e metade do esquema quádruplo.

De acordo com a seqüência de aleatorização, os pacientes foram alocados em grupos terapêuticos, a saber:

- Grupos terapêuticos

Esquema tríplice – associação de rabeprazol 20 mg (01 comp), furazolidona 400 mg (02 comp) e levofloxacina 500 mg (01 comp), administrados em dose única diária, pela manhã, durante 10 dias.

Esquema quádruplo - associação de rabeprazol 20 mg (01 comp), cloridrato de doxiciclina 100 mg (01 comp), furazolidona 200 mg (01 comp) e subcitrato de bismuto coloidal 240 mg (02 comp), administrados duas vezes ao dia (após o almoço e jantar), durante 10 dias.

Todos os medicamentos utilizados no estudo foram cedidos pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. que, além de fornecer as medicações de sua própria fabricação, rabeprazol (Pariet®) e levofloxacina (Levaquin®), adquiriu no mercado as medicações por ela não produzidas: subcitrato de bismuto coloidal (Peptulan®), furazolidona (Giarlam®) e doxiciclina (Doxiciclina®). Os lotes das medicações usadas foram:

- Levofloxacina: HNL 026
- Furazolidona: 508090

- Subcitrato de bismuto coloidal: 3354
- Rabeprazol: 04LS993 e 05HS31H
- Doxiciclina: 28488

A indústria citada não participou do planejamento, execução ou análise de resultados deste trabalho. A doação dos medicamentos foi operacionalizada pelo Centro de Estudos e Pesquisas em Gastroenterologia do Instituto Alfa de Gastroenterologia e pela Diretoria de Ensino e Pesquisa (DEPE) do Hospital das Clínicas da UFMG.

As medicações foram reunidas em embalagens com a dose exata a ser administrada. Para os pacientes do esquema tríptico, foram distribuídas 10 embalagens com os comprimidos correspondentes à dose única diária. Para os pacientes do esquema quádruplo, foram distribuídas 20 embalagens contendo a dose a ser administrada após o almoço e jantar.

A entrega dos comprimidos aos pacientes, acompanhada da orientação posológica específica de cada regime terapêutico, foi feita pessoalmente pelo pesquisador. Orientações impressas sobre restrição de bebidas alcoólicas e determinados alimentos durante a terapêutica foram entregues no momento da distribuição das medicações (APÊNDICE B). A adesão dos pacientes ao tratamento foi estimulada a partir do esclarecimento dos possíveis efeitos colaterais. Todos os participantes foram alertados sobre o papel de *H. pylori* na patogênese da úlcera gastroduodenal e da dispepsia e sobre a necessidade do uso correto dos esquemas terapêuticos.

4.3.2 Diagnóstico da infecção por *H. pylori*

Todos os pacientes foram submetidos ao teste respiratório com uréia marcada com carbono 13 (¹³C-uréia) para confirmação diagnóstica da infecção por *H. pylori*. Pacientes em uso de anti-secretores ou antibióticos tiveram essas medicações suspensas por, respectivamente, duas e quatro semanas, para evitarem-se interferências no resultado do teste.

O teste respiratório com ^{13}C -uréia foi realizado após jejum noturno de oito horas. Na manhã do exame, era feita coleta de ar expirado em balão apropriado (basal). A seguir, o participante ingeria 75 mg de ^{13}C -uréia em 200 ml de suco integral de laranja, sem adição de açúcar ou água. Após 30 minutos, era feita nova coleta de ar expirado. As amostras foram processadas em analisador infravermelho (IRIS, Wagner Analysen–Technik, Alemanha) e os resultados expressos como *delta over baseline* por mil (DOB ‰), sendo considerados positivos os valores acima de 4‰¹⁰².

4.3.3 Controle clínico

Todos os pacientes, após o tratamento, foram avaliados em consultas ambulatoriais em um prazo máximo de uma semana após o uso da medicação.

4.3.3.1 Adesão dos pacientes ao tratamento

Os pacientes foram questionados sobre o uso integral ou parcial do esquema terapêutico, sendo excluídos da análise de erradicação aqueles que ingeriram menos de 80% da dose total programada.

4.3.3.2 Efeitos adversos

A avaliação dos efeitos colaterais baseou-se no sistema proposto por De Boer e Tytgat¹⁰³, que classifica os eventos em leves, moderados ou acentuados, conforme os parâmetros abaixo:

- Ausente: se nenhum efeito colateral foi observado.
- Leve: sintoma observado, porém sem interferir nas atividades da vida diária.
- Moderado: o sintoma interferiu ocasionalmente nas atividades da vida diária.
- Acentuado: o sintoma interferiu continuamente nas atividades diárias, sem interromper o tratamento.

Com essa padronização, foram avaliados hiporrexia, náuseas, vômitos, dor epigástrica, tonteados, diarreia, cefaléia, *rash* cutâneo e gosto metálico. Os demais sintomas relatados pelos pacientes foram anotados no prontuário médico.

4.3.3.3 Controle de erradicação de *H. pylori*

Novo teste respiratório com uréia marcada com carbono-13 foi repetido em média após oito semanas do término do esquema de erradicação. Os pacientes que ainda estavam em uso de inibidores de bomba de prótons foram orientados a suspender a medicação no mínimo uma semana antes do teste. Os participantes com resultados limítrofes do teste respiratório foram submetidos a exame endoscópico para confirmação do *status* da infecção por pesquisa histológica (hematoxilina-eosina - HE e carbolfucsina) e pelo teste da urease¹⁰⁴.

4.4 Análise dos resultados

Todas as informações foram reunidas num questionário desenvolvido e aplicado aos pacientes do projeto (APÊNDICE C). As variáveis do questionário contemplaram dados pessoais, demográficos, clínicos, propedêuticos, esquema de tratamento e resultados.

Após o preenchimento completo do questionário, os dados foram transcritos para um arquivo do programa *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS, versão 10.0.1 de outubro de 1999), a partir do qual foi realizada a análise estatística.

4.5 Método estatístico

A análise estatística dos resultados obtidos foi realizada a partir de vários testes e métodos paramétricos e não-paramétricos específicos, tais como “t de Student”, Qui-quadrado, teste exato de Fischer e Mann-Whitney, dependendo da variável estudada. As taxas de erradicação foram analisadas estatisticamente por protocolo (PP) e por intenção de tratamento (IT). Foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$), com intervalo de confiança 95% em todas as análises estatísticas realizadas.

5 RESULTADOS

Foram incluídos 60 pacientes no período de fevereiro de 2005 a janeiro de 2007 e distribuídos aleatoriamente em dois grupos, a saber:

- Esquema tríplice: levofloxacina, furazolidona e rabeprazol - 31 pacientes;
- Esquema quádruplo: subcitrato de bismuto coloidal, doxiciclina, furazolidona e rabeprazol - 29 pacientes.

As características demográficas e clínicas dos pacientes estudados encontram-se na TAB. 1. Os grupos terapêuticos foram homogêneos quanto às variáveis sexo, idade, consumo de álcool e hábito de fumar. Quanto ao diagnóstico, os participantes foram divididos em duas grandes categorias: portadores de úlcera gastroduodenal (37 pacientes; 62%) e de dispepsia funcional (23 pacientes; 38%). Igualmente, não houve diferença estatisticamente significativa nos grupos terapêuticos quanto ao diagnóstico de alocação nos grupos terapêuticos.

TABELA 1
Características demográficas e clínicas dos 60 pacientes incluídos no ensaio

Variáveis	Esquema triplíce		Esquema quádruplo		p
	N		n		
Sexo					
Masculino (%)	16 (51,6)		10 (34,5)		0,18 (NS*)
Feminino (%)	15 (48,4)		19 (65,5)		
Idade média em anos					
(min-max)	46,39 (24-67)		46,21 (19-89)		0,960 (NS**)
Etilismo					
Sim (%)	11 (35,5)		8 (27,5)		0,51 (NS*)
Não (%)	20 (64,5)		21 (72,5)		
Tabagismo					
Sim (%)	12 (38,7)		10 (34,5)		0,73 (NS*)
Não (%)	19 (61,3)		19 (65,5)		
Diagnóstico					
Úlcera péptica (%)	22 (71)		15 (51,7)		0,12 (NS*)
Dispepsia funcional (%)	9 (29)		14 (48,3)		

NS = não significativo; Min = mínimo; máx = máximo; * Teste Qui-quadrado; ** Teste t student

5.1 Adesão dos pacientes aos esquemas empregados

Dos pacientes (60) incluídos no estudo, 90% (54) usaram corretamente 100% da medicação prescrita.

No esquema triplíce, 28/31 (90%) fizeram o tratamento conforme a prescrição. Apenas 3/31 (9%) não usaram a medicação corretamente. Um deles interrompeu o tratamento no quarto dia devido a efeitos adversos. Por ter usado

menos de 80% do esquema terapêutico, esse paciente foi excluído da análise de erradicação. Os outros dois interromperam o tratamento, respectivamente, no oitavo e nono dia: um por efeitos adversos e outro por ter se esquecido da última dose.

No esquema quádruplo, 26/29 (90%) pacientes fizeram o tratamento corretamente. Somente 3/29 (10%) não empregaram o total de medicação programada. Dois deles interromperam o tratamento no nono dia: um por efeitos colaterais e outro por ter se esquecido. O terceiro paciente interrompeu o tratamento no oitavo dia, perfazendo 80% do total prescrito, informando não ter se lembrado da medicação durante viagem a trabalho.

Não houve diferença estatisticamente significativa na adesão dos pacientes em relação aos grupos estudados ($p = 0,63$).

5.2 Efeitos adversos

Os efeitos adversos foram pesquisados na visita II, imediatamente após o final do retratamento, e classificados como leves, moderados ou intensos. Aproximadamente 96% dos efeitos adversos registrados nos dois grupos foram classificados como de intensidade leve ou moderada. Nenhum paciente foi excluído do estudo por apresentar efeitos dessas intensidades. Contudo, efeitos adversos intensos motivaram a interrupção do regime terapêutico no quarto dia de retratamento de um paciente do esquema triplice. Esse paciente apresentou náuseas, vômitos, tonteadas e diarreia intensos, mas sem risco de morte ou necessidade de hospitalização. Os sintomas regrediram espontaneamente após a suspensão dos medicamentos.

Observou-se que 52/60 (87%) pacientes apresentaram algum efeito adverso. Vários pacientes se queixaram de mais de um, em geral leves. Considerando todos os efeitos adversos relatados pelos pacientes, os mais comuns, em ordem decrescente de frequência, foram: gosto amargo, náuseas, tonteadas, dor epigástrica e diarreia (GRAF. 1).

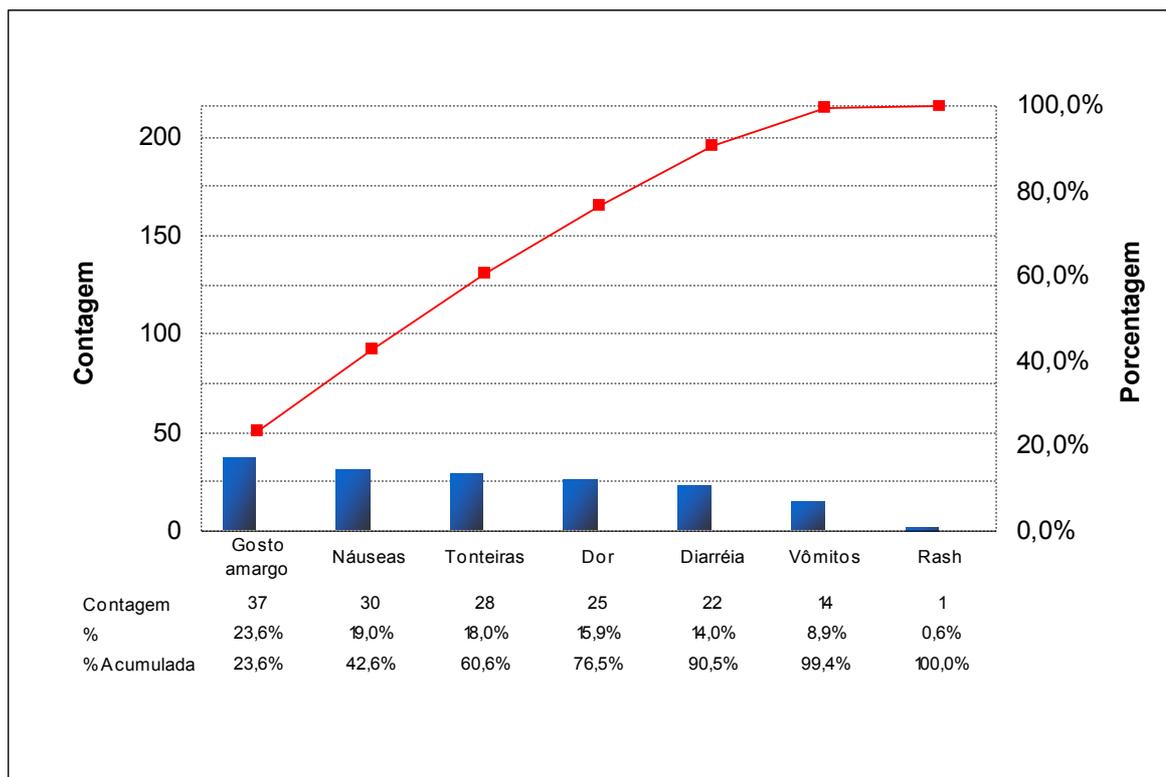


GRÁFICO 1 – Efeitos adversos nos dois grupos terapêuticos.

No esquema tríplice, 26/31 (84%) pacientes apresentaram efeitos adversos; destes, 95% foram de intensidade leve e moderada. No esquema quádruplo, os efeitos adversos foram observados em 26/29 (90%) pacientes, sendo que em 97% foram leves e moderados. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos quanto à presença de efeitos colaterais ($p=0,70$). Na análise da gravidade, as taxas dos efeitos leves, moderados e intensos foram igualmente comparáveis entre os dois grupos.

Na análise isolada de cada efeito adverso, a única diferença estatística foi em relação à diarréia, significativamente maior no esquema tríplice ($p=0,0025$;

odds ratio - OR 5,83 [1,56-24,09]). A TAB. 2 mostra a distribuição dos efeitos adversos nos grupos estudados. O GRÁF. 2 especifica a intensidade dos efeitos colaterais em cada grupo.

TABELA 2
Efeitos adversos nos dois grupos terapêuticos

Efeitos adversos	Total (60 pacientes)	Esquema tríplice (31 pacientes)	Esquema quádruplo (29 pacientes)	Valor p*
Gosto amargo	37 (62%)	19 (61%)	18 (62%)	0,70
Náusea	30 (50%)	15 (48%)	15 (52%)	0,84
Tonteira	28 (47%)	15 (48%)	13 (45%)	0,88
Dor abdominal	25 (42%)	11 (35%)	14 (48%)	0,38
Diarréia	22 (37%)	17 (55%)	5 (17%)	0,0024
Vômito	14 (23%)	8 (26%)	6 (21%)	1,00
Rash	1 (2%)	0 (0%)	1 (3%)	0,48
Pacientes com efeitos adversos	52	26 (84%)	26 (90%)	0,70

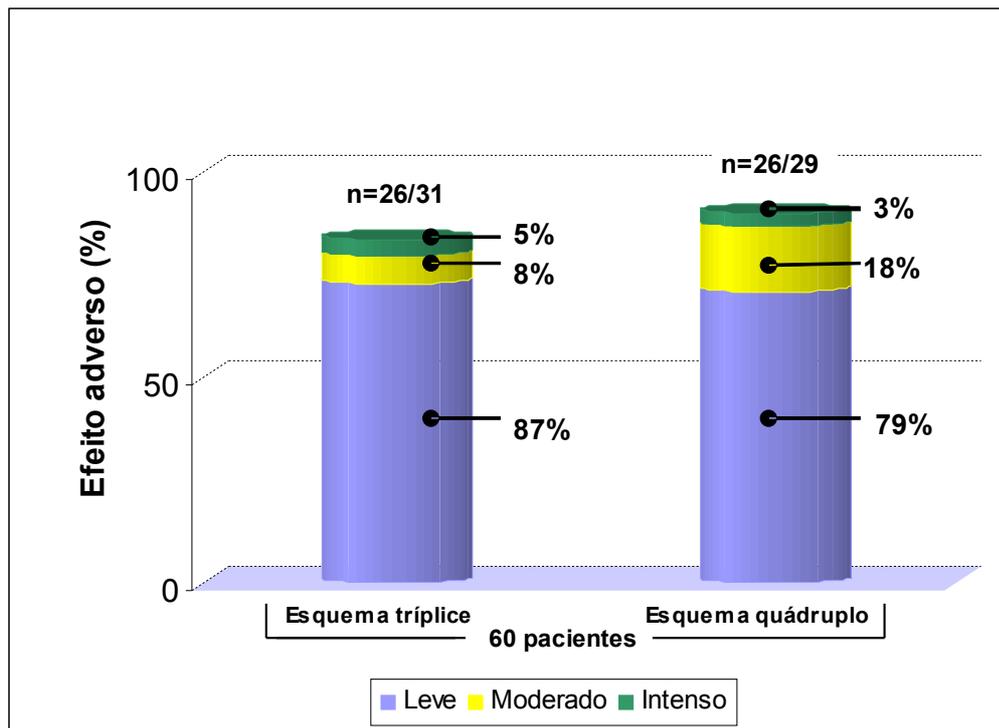


GRÁFICO 2 – Intensidade dos efeitos adversos nos dois grupos terapêuticos.

5.3 Controle de erradicação de *H. pylori*

A TAB. mostra o intervalo de tempo, em dias, decorrido entre o final do tratamento anti-*H. pylori* e a realização do respiratório de controle, bem como os valores médios dos resultados do teste respiratório em DOB %, nos dois grupos terapêuticos, antes e depois do tratamento anti-*H. pylori*. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre estas três variáveis nos dois grupos estudados.

TABELA 3

Intervalo de tempo (em dias) entre o final do tratamento e a realização do teste respiratório de controle e valores médios do teste respiratório (DOB ‰), nos dois grupos terapêuticos, antes e depois do tratamento anti-*H. pylori*

Variáveis	Esquema tríplice n	Esquema quádruplo n	<i>p</i>
Intervalo de tempo, em dias, entre o final do tratamento e a realização do teste respiratório de controle (min-max)	76,16 (55-193)	75,0 (49-167)	0,186 (NS*)
Valores médios do teste respiratório (DOB ‰) antes do tratamento anti- <i>H. pylori</i> (min - máx)	18,75 (5,3 - 49,8)	25,72 (6,4 - 155,5)	0,734 (NS**)
Valores médios do teste respiratório (DOB ‰) depois do tratamento anti- <i>H. pylori</i> (min - máx)	2,22 [(-3,2) – (17,8)]	2,18 [(-2,9) – (25,1)]	0,559 (NS**)

NS = não significativo; * Teste t student; ** Teste não-paramétrico Mann-Whitney

O resultado do teste respiratório foi limítrofe (4,3%) em apenas um paciente, que foi posteriormente submetido à endoscopia digestiva alta para pesquisa de *H. pylori* por histologia e teste da urease, ambos positivos, confirmando-se o resultado do teste respiratório.

5.4 Tratamentos anti-*H. pylori* anteriores ao estudo

Todos os 60 pacientes do estudo utilizaram claritromicina nos regimes anti-*H. pylori* empregados antes da inclusão no estudo: 56 usaram claritromicina associada a amoxicilina e IBP e quatro usaram a associação de claritromicina,

furazolidona e IBP. O GRÁF. 3 mostra a freqüência e a distribuição nos grupos terapêuticos quanto ao regime usado na primeira tentativa de erradicação.

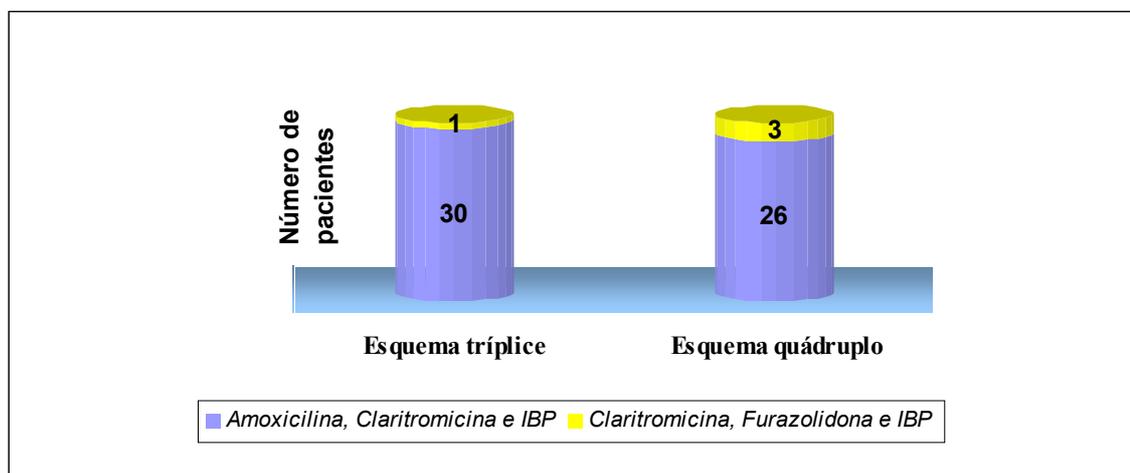


GRÁFICO 3 – Esquemas anti-*H. pylori* utilizados previamente à inclusão no estudo.

5.5 Taxas de erradicação

Dois pacientes foram excluídos da análise da erradicação, um de cada grupo terapêutico. No grupo tríplice, foi excluído o indivíduo que interrompeu o esquema no quarto dia, visto haver ingerido menos de 80% da medicação prescrita. No grupo quádruplo, um paciente usou amoxicilina e norfloxacina para tratamento de infecção respiratória e urinária, respectivamente, logo após o término do esquema anti-*H. pylori*. O teste respiratório de controle foi negativo. Esse paciente foi excluído da análise da erradicação visto que o uso desses antimicrobianos compromete a conclusão sobre a eficácia do esquema anti-*H. pylori* empregado. Portanto, 58 pacientes foram analisados quanto às taxas de erradicação.

O *H. pylori* foi erradicado em 47/58 (81%; intervalo de confiança - IC 95%: 71-91%) casos. No esquema tríplice, a taxa de erradicação por análise de protocolo foi de 80% (24/30; IC 95%: 65-95%) e de 77% (24/31 pacientes; IC 95%: 62-93%) por análise de intenção de tratamento. No esquema quádruplo, por intenção de tratamento, a taxa de erradicação foi de 83% (24/29; IC 95%: 68-97%) e a taxa de erradicação por protocolo alcançou 82% (23/28; IC 95%: 67-97%). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às taxas de erradicação por intenção de tratamento ($p=0,750$) ou por protocolo ($p=1,0$). O GRÁF. 4 mostra as taxas de erradicação obtidas.

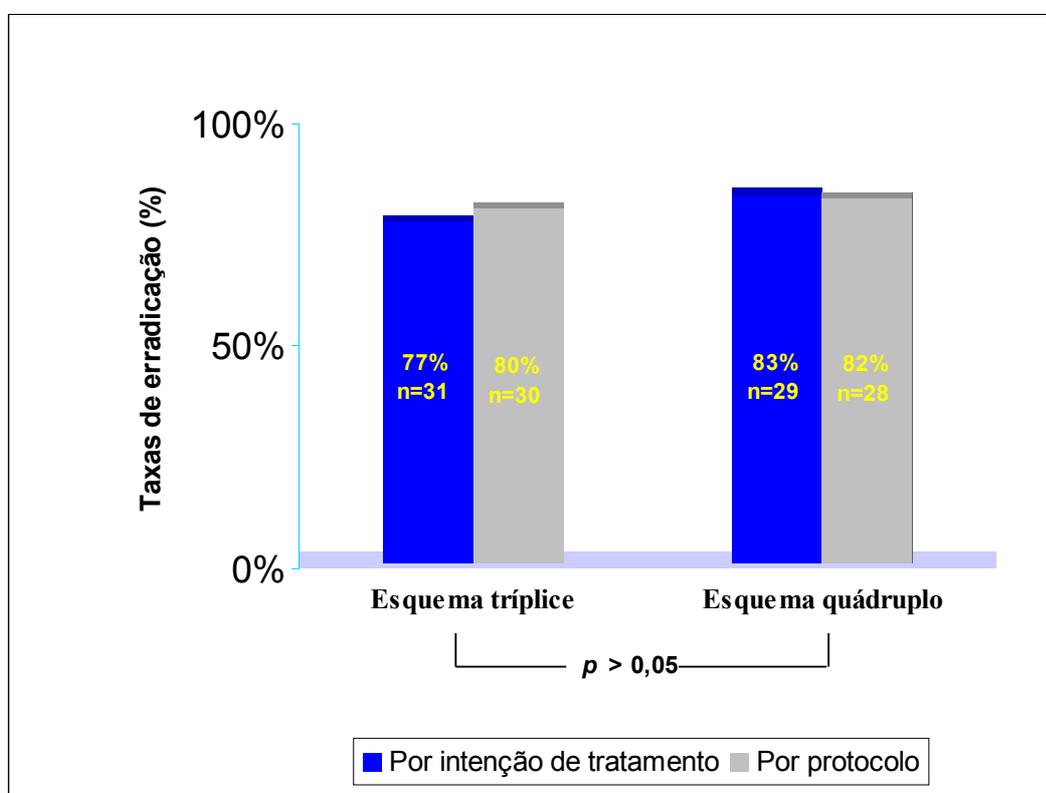


GRÁFICO 4 – Taxas de erradicação de *H. pylori* nos dois grupos terapêuticos.

A TAB. 4 analisa as características dos 58 pacientes do estudo quanto à erradicação do *H. pylori*.

TABELA 4

Características dos 58 pacientes avaliados quanto à erradicação de *H. pylori*

Variáveis	<i>H. pylori</i> erradicado	<i>H. pylori</i> não- erradicado	<i>p</i>
	n	n	
Número de pacientes (%)	47 (81)	11 (19)	---
Sexo			
Masculino (%)	20 (42,5)	6 (54,5)	0,51
Feminino (%)	27 (57,5)	5 (45,5)	(NS*)
Idade média em anos (min-máx)	45,2 (19-81)	49,6 (39-89)	0,49 (NS**)
Etilismo			
Sim (%)	13 (27,6)	5 (45,5)	0,29
Não (%)	34 (72,4)	6 (54,5)	(NS*)
Tabagismo			
Sim (%)	17 (36)	4 (36,6)	1,00
Não (%)	30 (64)	7 (63,7)	(NS*)
Diagnóstico			
Úlcera péptica (%)	29 (61,7)	7 (63,7)	1,00
Dispepsia funcional (%)	18 (38,3)	4 (36,6)	(NS*)
Intervalo de tempo, em dias, entre o final do tratamento e realização do TR de controle (min-máx)	75,63 (49-193)	75,57 (52-109)	0,10 (NS**)
Valores médios do teste respiratório (DOB ‰) antes do tratamento anti-<i>H. pylori</i>	24,134 (5,4 / 155,5)	15,154 (5,3 / 32,1)	0,250 (NS***)
Valores médios do teste respiratório (DOB ‰) depois do tratamento anti-<i>H. pylori</i>	2,12 [(-3,2) - (2,7)]	11,036 (4,3 / 25,1)	0,000 (S***)

S= significativo; NS = não significativo; * Teste exato de Fischer; ** Teste t Student; *** Teste não-paramétrico Mann-Whitney.

5.6 Associação entre as diferentes variáveis estudadas e a erradicação de *H. pylori*

Avaliou-se a associação entre tabagismo, etilismo, diagnóstico (úlceras pépticas ou dispepsia funcional), efeitos adversos, esquema empregado na primeira tentativa de erradicação e erradicação de *H. pylori*. Em análise univariada, a única associação estatisticamente significativa foi entre tabagismo e úlcera péptica ($p= 0,014$; OR 4,5 [1,13 – 19.39]).

Na análise multivariada tendo como resposta independente a erradicação de *H. pylori*, não foram encontrados resultados estatisticamente significativos.

6 DISCUSSÃO

No presente estudo, os dois regimes terapêuticos empregados foram formulados, com o intuito de serem eficazes e de simples administração. O esquema quádruplo, composto de subcitrato de bismuto coloidal, doxiciclina, furazolidona e rabeprazol, em duas tomadas diárias, por 10 dias, baseia-se nas recomendações do Consenso Brasileiro⁵. A opção de administração do regime quádruplo duas vezes ao dia, ao invés das quatro clássicas tomadas diárias, baseou-se no estudo de Graham *et al.*, que demonstrou boa eficácia com esse regime¹². A escolha de tetraciclina em detrimento de amoxicilina se deve à orientação de evitar-se administração de antimicrobiano já previamente empregado, pela suspeita de resistência. Entre os 60 pacientes incluídos, 56 (93%) haviam usado amoxicilina na primeira tentativa de erradicação. Entre as tetraciclina, a opção por doxiciclina deveu-se à possibilidade de sua administração em duas tomadas diárias. O esquema tríplice estudado foi composto da associação de levofloxacina, furazolidona e rabeprazol, em tomada única diária por 10 dias. Nele, o emprego da furazolidona em substituição à amoxicilina é justificado pelo sofrível desempenho no único estudo brasileiro que empregou amoxicilina junto com levofloxacina²⁰, à possibilidade de seu emprego em dose única diária¹⁰⁵ e à reconhecida sensibilidade de *H. pylori* tanto *in vitro* como *in vivo*^{18,94}. A administração da dosagem de 500 mg de levofloxacina em dose única diária deveu-se a seu perfil farmacológico devidamente validado em estudos recentes^{24,106}.

Em relação à escolha do rabeprazol como inibidor de bomba protônica, deve-se salientar que diferentes ensaios clínicos mostram resultados semelhantes entre rabeprazol e os outros inibidores de bomba protônica na erradicação de *H. pylori*, quando associados a dois antimicrobianos^{87,107,108}. Interessantemente, alguns estudos demonstram que rabeprazol mantém índices comparáveis de erradicação mesmo quando doses reduzidas são empregadas (10 mg BID) no esquema tríplice¹⁰⁹. Quando empregado em esquema duplo, associado a um único antimicrobiano, os resultados com rabeprazol parecem superiores àqueles observados com omeprazol e lansoprazol¹⁰⁹. Nesta pesquisa, a escolha por

rabeprazol em monodose baseou-se em estudos anteriores que demonstraram a eficácia de regimes tríplexes, compostos de rabeprazol (20 mg – uma vez ao dia - MID) e levofloxacina¹⁸.

A adesão dos pacientes aos esquemas foi semelhante em ambos os grupos, com apenas um deles ingerindo menos de 80% da medicação prescrita. Entre os seis que interromperam o tratamento antes do programado, três atribuíram o abandono aos efeitos adversos. Além desses, um integrante do grupo da levofloxacina foi excluído da análise de erradicação por ter abandonado o tratamento no quarto dia em virtude de efeitos adversos. Esses efeitos estiveram presentes em 52/60 (87%) pacientes; em geral, foram leves e sem comprometimento das atividades diárias e semelhantes nos dois grupos. Apenas 4% relataram efeitos colaterais de grave intensidade. Comparando os grupos, a única diferença estatisticamente significativa foi a presença de diarreia no esquema tríplex. A diarreia foi também o segundo efeito adverso mais importante (10%) do esquema tríplex composto de levofloxacina na avaliação de Gisbert *et al.*²³

Nossos resultados reproduzem, em parte, as conclusões da metanálise de Gisbert e Morena¹¹⁰. Esses autores relataram taxa média de erradicação dos regimes baseados em levofloxacina de 80 contra 70% do esquema quádruplo composto de bismuto, tetraciclina, metronidazol e IBP. Na presente investigação, o esquema quádruplo atingiu 82% de erradicação, superior ao encontrado na metanálise. Essa diferença pode ser justificada pelo emprego da furazolidona em substituição ao metronidazol. No Brasil, Eisig *et al.* empregaram a terapia quádrupla, associando subcitrato de bismuto coloidal (240 mg), tetraciclina (500 mg), furazolidona (200 mg) e omeprazol (20 mg) duas vezes ao dia, por sete dias, no retratamento de *H. pylori*⁹⁷. Registraram sucesso terapêutico em 39/58 (67%) pacientes, inferior ao resultado aqui obtido, talvez na dependência da curta duração (sete dias) do tratamento.

Em relação aos efeitos adversos no tratamento da infecção por *H. pylori*, recente revisão sistemática comparou regimes quádruplos à base de sais de bismuto e esquemas compostos de levofloxacina no retratamento de *H. pylori*¹¹⁰. Foi observado que os efeitos adversos predominam na terapia quádrupla (44% [IC 95%:40-49%] *versus* 19% [IC 95%: 15-22%]). O percentual elevado de efeitos adversos aqui registrados pode ser explicado por diferenças

metodológicas. Enquanto muitos autores avaliam os efeitos adversos em entrevista realizada na data do teste respiratório de controle, portanto, semanas após o término da terapia, quando os efeitos leves podem ser esquecidos ou relevados, neste estudo eles foram avaliados num prazo máximo de uma semana após encerrado o tratamento, o que pode ter superestimado os efeitos leves.

A aplicação do questionário de De Boer e cols¹⁰³, ao focar na entrevista a presença de cada efeito adverso em isolado, pode explicar o alto número de efeitos adversos leves registrados. Além disso, diferenças na formulação dos esquemas podem justificar o maior número de efeitos adversos. Na revisão sistemática citada, os regimes quádruplos incluídos na análise continham IBP, bismuto, tetraciclina e metronidazol e os esquemas com levofloxacina, em sua maioria, eram compostos de inibidor protônico e amoxicilina. No presente estudo, a substituição de metronidazol e amoxicilina por furazolidona, pelas razões já expostas, pode, também, guardar relação com os efeitos adversos. Além de seu efeito *dissulfiram-like*, quando administrada concomitantemente com bebidas alcoólicas, a furazolidona tem propriedades de inibição da monoaminoxidase e, conseqüentemente, reações simpaticomiméticas podem ocorrer pelo uso concomitante de drogas ou alimentos com as mesmas propriedades.

Qasin e O'Morain recomendam que os pacientes e seus familiares sejam alertados sobre os alimentos e drogas com possível interação com a furazolidona⁷³. Alimentos ricos em tiramina, aminoácido simpaticomimético indireto, devem ser evitados. Portanto, durante o tratamento, é recomendável não ingerir alcoólicos, nem consumir queijos, salames, lentilhas, defumados e derivados de soja, entre outros. Outras drogas inibidoras da monoaminoxidase, como efedrina e fenilefrina, presentes em antitussígenos e descongestionantes nasais, devem ser igualmente evitadas. Neste trabalho, orientações impressas foram entregues aos pacientes recomendando abstinência alcoólica e restrição de alimentos ricos em tiramina (APÊNDICE B).

No tocante ao hábito de fumar, entre os 60 pacientes inicialmente incluídos, 22 (36%) eram tabagistas, sendo 12 do esquema tríplice e 10 do esquema quádruplo. Não houve diferença estatisticamente significativa quanto ao tabagismo entre os grupos estudados. Em apenas quatro deles a infecção não foi erradicada. O teste exato de Fischer não mostrou associação entre tabagismo e

falha terapêutica, reproduzindo os resultados da literatura. Cabe salientar que, até o momento, não há registro de trabalhos que associem o tabagismo à falha terapêutica nos regimes de segunda linha.

Quanto ao etilismo, verificaram-se 19/60 (31%) pacientes etilistas, distribuídos de maneira estatisticamente semelhante entre os dois grupos terapêuticos. Na análise da erradicação, 45,5% não-erradicados eram etilistas. A análise estatística não revelou associação relevante entre etilismo e falha terapêutica.

Diferentemente da falência dos esquemas de primeira linha, os regimes de retratamento não parecem sofrer influência da doença a ser tratada. Na metanálise de Broutet *et al.*⁸⁴ sobre os fatores envolvidos na falência de erradicação de *H. pylori*, a taxa de sucesso entre ulcerosos foi 12% mais alta que a encontrada entre dispépticos funcionais ($p < 0,05$). Contudo, foram incluídos somente estudos que utilizaram esquemas tríplexes como terapêutica de primeira linha. Em 1998, Huang e Hunt relataram diferenças na erradicação de *H. pylori* em portadores de úlcera e dispepsia⁸³. Entretanto, em 2005, uma revisão sistemática conduzida por Huang *et al.* não encontrou diferenças na erradicação⁸⁵. O estudo incluiu esquemas tríplexes e quádruplos usados como terapêutica de primeira linha anti-*H. pylori*, excluindo regimes de retratamento.

Como descrito, a adesão ao tratamento e a resistência bacteriana aos antimicrobianos são os principais fatores envolvidos na falência dos esquemas de segunda linha. Os trabalhos acerca das diferenças na erradicação de ulcerosos e dispépticos limitam-se ao estudo da falência após regimes de primeira linha terapêutica. Nesta pesquisa, 37/60 (62%) pacientes inicialmente incluídos eram portadores de úlcera péptica. Os portadores de dispepsia funcional somaram 23/60 casos (38%). A aleatorização promoveu distribuição estatisticamente semelhante nos dois grupos terapêuticos. A análise de erradicação não mostrou diferenças entre ulcerosos e dispépticos. Calvet *et al.* relacionaram as diferenças nas taxas de erradicação dos dispépticos à duração do tratamento¹¹¹. Em portadores de dispepsia, o esquema tríplex empregado como primeira linha de terapêutica por sete dias foi significativamente menos efetivo do que por 10 dias. No regime estendido, as taxas de erradicação entre ulcerosos e dispépticos foram semelhantes, sinalizando que preferencialmente a terapêutica nos dispépticos se estenda por 10 dias. No presente estudo, a administração dos regimes por 10

dias pode ter contribuído para as semelhanças nas taxas de erradicação entre portadores de úlcera e de dispepsia funcional.

Alguns autores acreditam que o valor do teste respiratório carbono 13 (^{13}C) reflita a carga bacteriana intragástrica e possa prever a resposta à erradicação¹¹². O sucesso dos esquemas terapêuticos seria influenciado pela densidade bacteriana. Cremonini *et al.* constataram fraca associação entre o valor do TR inicial e os resultados de erradicação¹¹³. Gisbert e Pajares defendem posição contrária. Acreditam que o TR não é instrumento de estimativa da densidade bacteriana e que a única informação quantitativa é a relação inversa entre os altos valores e os resultados falso-positivos¹¹⁴. Na presente pesquisa, os grupos terapêuticos não apresentaram diferenças estatísticas nos valores médios do TR ^{13}C inicial e de controle, abolindo, assim, eventual influência da carga bacteriana no sucesso dos esquemas empregados.

Este trabalho é o primeiro a validar a associação entre subcitrato de bismuto coloidal, doxiciclina, furazolidona e IBP, em duas tomadas diárias, por 10 dias, proposta pelo II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori* para retratamento da infecção⁵. Em nosso meio, o custo dessa associação é de R\$236,00. O regime oferece vantagem posológica sobre a terapia quádrupla recomendada pelo Consenso de Maastricht III⁴, além de caracterizar-se por efeitos adversos leves, sobretudo gastrointestinais, adesão superior a 90% e satisfatória taxa na erradicação de *H. pylori*. Por essas razões, constitui formulação particularmente útil para países com elevada resistência ao metronidazol.

Apesar de preconizado pelo II Consenso Brasileiro sobre *Helicobacter pylori*⁵, o esquema composto de levofloxacina, furazolidona e IBP, em tomada única diária, por 10 dias, para retratamento da infecção baseava-se em estudo-piloto que demandava confirmação. O presente trabalho tem a primazia de validar esse esquema. O regime apresenta efeitos adversos leves, adesão de 90% e taxa de erradicação semelhante à alcançada pelo esquema quádruplo. Além disso, existem as vantagens da comodidade posológica e menor número de comprimidos ingeridos, ao custo médio de R\$ 138,00. Constitui, portanto, também excelente alternativa para retratamento da infecção por *H. pylori*.

7 CONCLUSÕES

- No retratamento da infecção por *H. pylori*, as taxas de erradicação do esquema composto de levofloxacina 500 mg, furazolidona 400 mg e rabeprazol 20 mg, em tomada única diária, por 10 dias, são eficazes e comparáveis às da terapia quádrupla, que inclui subcitrato de bismuto coloidal 240 mg BID, furazolidona 200 mg BID, doxiciclina 100 mg BID e rabeprazol 20 mg BID, por 10 dias.
- Propostos pelo II Consenso Brasileiro sobre *H. pylori*, ambos os esquemas foram validados para retratamento da infecção por *H. pylori*.
- Portadores de úlcera péptica e de dispepsia funcional não diferem no sucesso do retratamento da infecção por *H. pylori*.
- As taxas de adesão, bem como os efeitos colaterais, são comparáveis entre os dois regimes testados, exceto pelo desenvolvimento de diarreia, que predomina no esquema tríplice.
- O tabagismo não é variável determinante nos resultados do retratamento de *H. pylori*.

REFERÊNCIAS

- 1– MARSHALL, B.J.; WARREN, J.R. Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. **Lancet**; v.1, n.8390: p.1311-5, 1984.
- 2– CURRENT EUROPEAN Concepts IN THE MANAGEMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTION. The Maastricht Consensus Report. European Helicobacter Pylori Study Group. **Gut**; v.41, n.1: p.8-13, 1997.
- 3– MALFERTHEINER, P. *et al.* European helicobacter pylori study group (EHPSG). Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection. The Maastricht 2-2000 Consensus report. **Aliment Pharmacol Ther**; v.16, n.2: p.167-80, 2002.
- 4– MALFERTHEINER, P. *et al.* Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection – The Maastricht III Consensus Report. **Gut**; v.56, n.6: p.772-81, 2007.
- 5– COELHO, L.G.V.; ZATERKA, S. Federação Brasileira de Gastroenterologia e Núcleo Brasileiro para o Estudo de Helicobacter. Second Brazilian Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. **Arq Gastroenterol**; v.42, n.2: p.128-32, 2005.
- 6– CHEY, W.D.; WONG, B.C. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology Guideline on the Management of Helicobacter pylori Infection. **Am J Gastroenterol**; v.102, n.8: p.1808-25, 2007.
- 7– MÉGRAUD, F. *et al.* *Helicobacter pylori* resistance to antimicrobial agents after failure of an initial treatment and impact on results of second-line treatment strategies: A multicenter prospective study. **Gastroenterol**; v.120(supl. 1): p.A15, 2001.
- 8– MALFERTHEINER, P.; PEITZ, U.; TREIBER, G. What constitutes failure for *Helicobacter pylori* eradication therapy? **Can J Gastroenterol**; v.17 (Suppl B): p.53-57, 2003.
- 9– WERMEILLE, J. *et al.* Failure of *Helicobacter pylori* eradication: is poor compliance the main cause? **Gastroenterol Clin Biol**; v.26, n.3: p.216-9, 2002.
- 10– VALLVE, M. *et al.* Single vs. Double dose of proton pump inhibitor in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: A meta-analysis. **Aliment Pharmacol Ther**; v.16, n.6: p.1149-56, 2002.

- 11– FURUTA, T. *et al.* Polymorphism of interleukin-1beta affects the eradication rates of *Helicobacter pylori* in triple therapy. **Clin Gastroenterol Hepatol**; v.2, n.1: p.22-30, 2004.
- 12– GRAHAM, D.Y. *et al.* Twice daily (mid-day and evening) quadruple therapy for *H. pylori* infection in the United States. **Dig Liver Dis**; v.36, n.6: p.384-7, 2004.
- 13– GISBERT, J.P.; PAJARES, J.M. *Helicobacter pylori* 'rescue' regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. **Aliment Pharmacol Ther**; v.16, n.6: p.1047-57, 2002.
- 14– MÉGRAUD, F. *H. pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. **Gut**; v.53, n.9: p.1374-84, 2004.
- 15– GISBERT, J.P. *et al.* 'Rescue' Therapy with rifabutin after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures. **Helicobacter**; v.8, n.2: p.90-94, 2003.
- 16– ZULLO, A. *et al.* A third-line levofloxacin-based rescue therapy for *Helicobacter pylori* eradication. **Dig Liver Dis**; v.35, n.4: p.232-6, 2003.
- 17– MATSUZAKI, K. *et al.* In vitro activities of levofloxacin and other antibiotics against fresh clinical isolates. **Jpn J Antibiot**; v.52, n.9: p.571-84, 1999.
- 18– CAMMAROTA, G. *et al.* Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**; v.14, n.10: p.1339-1343, 2000.
- 19– GISBERT, J.P. *et al.* First-line triple therapy with levofloxacin for *Helicobacter pylori* eradication. **Aliment Pharmacol Ther**; v.26, n.3: p.495-500, 2007.
- 20– ZATERKA, S. *et al.* A multicenter study to compare the efficacy and safety of 3-7-day rabeprazole (RAB)-based triple therapy regimens for *Helicobacter pylori* eradication. Abstract **DDW**, pg. A-482, 2003.
- 21– COELHO, L.G. *et al.* Once-daily, low-cost, highly effective *Helicobacter pylori* treatment to family members of gastric cancer patients. **Aliment Pharmacol Ther**; v.17, n.1: p.131-6, 2003.
- 22– COELHO, L.G.; LÉON-BARÚA, R.; QUIGLEY, E.M.M. Latin American Consensus Conference on *Helicobacter pylori* infection. Latin-American National Gastroenterological Societies affiliated with the Inter-American Association of Gastroenterology (AIGE). **Am J Gastroenterol**; v.95, n.10: p.2688-91, 2000.
- 23– GISBERT, J.P. *et al.* Levofloxacin- vs. ranitidine bismuth citrate-containing therapy after *H. pylori* treatment failure. **Helicobacter**; v.12, n.1: p.68-73, 2007.
- 24– COELHO, L.G. *et al.* New once-daily, highly effective rescue triple therapy after multiple *Helicobacter pylori* treatment failures: a pilot study. **Aliment Pharmacol Ther**; v.21, n.6: p.783-7, 2005.

- 25–RAUWS, E.A.; TYTGAT, G.N. Cure of duodenal ulcer associated with eradication of *Helicobacter pylori*. **Lancet**; p.335, n.8700: p.1233-5, 1990.
- 26– COELHO, L.G.V.; CASTRO, L.P.; RODRIGUES, M.A.G. Úlcera gastroduodenal. *In*: CASTRO, L.P.; COELHO, L.G.V. editors. **Gastroenterologia**. Rio de Janeiro: Medsi; 2004: p.829-854.
- 27– ZATERKA, S. *et al.* Factors related to *Helicobacter pylori* prevalence in an adult population in Brazil. **Helicobacter**; v.12, n.1: p.82-8, 2007.
- 28– OLIVEIRA, A.M. *et al.* Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children of low economic level in Belo Horizonte, Brazil. **Am J Gastroenterol**; v.89, n.12: p.2201-4, 1994.
- 29– COELHO, L.G.V.; CASTRO, L.P. *Helicobacter pylori*: Uma década. *In*: CASTRO, L.P, SAVASSI-ROCHA, P.R.; CARVALHO, D.G. editors. **Tópicos em Gastroenterologia**. 3. Rio de Janeiro: Medsi, 1992: p.511-32.
- 30– TSAI, C.J. *et al.* *Helicobacter pylori* infection in different generations of hispanics in the San Francisco Bay Area. **Am J Epidemiol**; v.162, n.4: p.351-7, 2005.
- 31– MALATY, H.M. *et al.* Age of acquisition of *Helicobacter pylori* infection: a follow-up study from infancy to adulthood. **Lancet**; v.359, p.9310: p.931-5, 2002.
- 32– ABLES, A.Z.; SIMON, I.; MELTON, E.R. Update on *Helicobacter pylori* treatment. **Am Fam Physician**; v.75, n.3: p.351-8, 2007.
- 33– MARSHALL, B.J. *et al.* Attempts to fulfill Koch's postulate for pyloric *Campylobacter*. **Med J Aust**; v.142, n.8: p.436- 439, 1985.
- 34– MORRIS, A.; NICHOLSON, G. Ingestion of *Campylobacter pyloridis* causes gastritis and raised fasting gastric pH. **Am J Gastroenterol**; v.82, n.3: p.192-199, 1987.
- 35– COELHO, L.G.V.; CASTRO, L.P. Infecção por *Helicobacter pylori*. *In*: CASTRO, L.P.; COELHO, L.G.V. editors. **Gastroenterologia**. Rio de Janeiro, Medsi; 2004: p. 75-113.
- 36– De VRIES, A.C.; HARINGSMA, J.; KUIPERS, E.J. The detection, surveillance and treatment of premalignant gastric lesions related to *Helicobacter pylori* infection. **Helicobacter**; v.12, n.1: p.1-15, 2007.
- 37– SIPPONEN, P. *et al.* The relationships between chronic gastritis and gastric acid secretion. **Aliment Pharmacol Ther**; v.10(Suppl 1): p.103-18, 1996.

- 38– EL-OMAR, E.M. *et al.* Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. **Nature**; v.404, n.6776: p.398-402, 2000.
- 39– HSU, P.I. *et al.* Clinical presentation in relation to diversity within the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island. **Am J Gastroenterol**; v.97, n.9: p.2231-8, 2002.
- 40– SUERBAUM, S.; MICHETTI, P. *Helicobacter pylori* infection. **N Engl J Med**; v.347, n.15: p.1750- 86, 2002.
- 41– LU, H. *et al.* Duodenal ulcer promoting gene of *Helicobacter pylori*. **Gastroenterology**; v.128, n.4: p.833-48, 2005.
- 42– ARKKILA, P.E. *et al.* *Helicobacter pylori* eradication as the sole treatment for gastric and duodenal ulcers. **Eur J Gastroenterol Hepatol**; v.17, n.1: p.93-101, 2005.
- 43– DORE, M.P.; GRAHAM. Pathogenesis of duodenal ulcer disease: the rest of the story. **Baill Clin Gastroenterol**; v.14, n.1: p.97-107, 2000.
- 44– BORODY, T.J. *et al.* Smoking does not contribute to duodenal ulcer relapse after *Helicobacter pylori* eradication. **Am J Gastroenterol**; v.87, n.10: p.1390-93, 1992.
- 45– DIXON, M.F. *et al.* Peptic ulcer disease – the transitional zones are important. *In*: HUNT, R.H.; TYTGAT, G.N.J. eds. ***Helicobacter pylori. Basic mechanisms to clinical cure.*** Durdrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2000: p.327- 38.
- 46– CORREA P, Haenszel W, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model of gastric cancer epidemiology. **Lancet** 1975; 2(7924): 58-60.
- 47– **INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER.** Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. Lyon: IARC 1994; v.61: p.177-241.
- 48– WATANABE, T. *et al.* *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. **Gastroenterology**; v.115, n.3: p.642-8, 1998.
- 49– WONG, B.C. *et al.* *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. **JAMA**; v.291, n.2: p. 187-94, 2004.
- 50– FUCCIO, L. *et al.* Systematic review: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. **Aliment Pharmacol Ther**; v.25, n.2: p.133-41, 2007.

- 51– MERA, R. *et al.* Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. **Gut**; v.54, n.11: p.1536-40, 2005.
- 52– FISCHBACH, W.; CHAN, A.O.; WONG, B.C. *Helicobacter pylori* and Gastric Malignancy. **Helicobacter**; v.10(Suppl 1): p.34-9, 2005.
- 53– HOUGHTON, J.; WANG, T.C. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a new paradigm for inflammation-associated epithelial cancers. **Gastroenterology**; v.128, n.6: p.1567- 78, 2005.
- 54– SIPPONEN, P. Gastric cancer: pathogenesis, risks, and prevention. **J Gastroenterol**; v.37 (Suppl 13): p.39-44, 2002.
- 55– HONG, S.S. *et al.* A prospective analysis of low-grade gastric malt lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. **Helicobacter**; v.11, n.6: p.569-73, 2006.
- 56– DROSSMAN, D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. **Gastroenterology**; v.130, n.5: p.1377- 90, 2006.
- 57– MOAYYEDI, P. *et al.* Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. **Coc Database Syst Rev**; v.19; n.2: p.CD002096, 2006.
- 58– MIZUTA, Y. *et al.* Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia. **J Gastroenterol**; v.41, n.11: p.1025-40, 2006.
- 59– SOLNICK, J.V. *et al.* Extragastric manifestations of *Helicobacter pylori* infection--other *Helicobacter* species. **Helicobacter**; v.11(Suppl 1): p.46-51, 2006.
- 60– DUFOUR, C. *et al.* A. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. **J Pediatr Nutr**; v.17, n.2: p.225-7, 1993.
- 61– KUREKCI, A.E. *et al.* Is there relationship between childhood *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia? **J Trop Pediatr**; v.51, n.3: p.166-9, 2005.
- 62– ANNIBALE, B. *et al.* Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. **Ann Intern Med**; v.131, n.9: p.668-72, 1999.
- 63– SUZUKI, T. *et al.* Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura-a randomized controlled trial. **Am J Gastroenterol**; v.100, n.6: p.1265-70, 2005.
- 64– KUWANA, M.; IKEDA, Y. *Helicobacter pylori* and immune thrombocytopenic purpura: unsolved questions and controversies. **Int J Hematol**; v.84, n.4: p.309-15, 2006.

- 65– KAPTAN, K. *et al.* A helicobacter pylori-is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? **Arch Intern Med**; v.160, n.9: p.1349-53, 2000.
- 66– BERGMAN, M.P. *et al.* The story so far: *Helicobacter pylori* and gastric autoimmunity. **Int Rev Immunol**; v.24, n.1-2: p.63-91, 2005.
- 67– MENDONÇA, S. *et al.* Prevalence of *Helicobacter pylori* resistance to metronidazole, clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and furazolidone in Brazil. **Helicobacter**; v.5, n.2: p.79-83, 2000.
- 68– WOLLE, K.; MALFERTHEINER, P. Treatment of *Helicobacter pylori*. **Best Pract Res Clin Gastroenterol**; v.21, n.2: p.315-24, 2007.
- 69– PAJARES-GARCÍA, J.M.; PAJARES-VILLARROYA, R.; GISBERT, J.P. *Helicobacter pylori* infection: antibiotic resistance. **Rev Esp Enferm Dig**; v.99, n.2): p.63-70, 2007.
- 70– GERRITS, M.M. *et al.* Role of the rdxA and frxA genes in oxygen-dependent metronidazole resistance of *Helicobacter pylori*. **J Med Microbiol**; v.53, n.11: p.1123-8, 2004.
- 71– BHATIA, V. *et al.* Use of imidazole-based eradication regimens for *Helicobacter pylori* should be abandoned in North India regardless of in vitro antibiotic sensitivity . **J Gastroenterol Hepatol**; v.19, n.6: p.619-625, 2004.
- 72– MATSUMURA, M. *et al.* Rapid detection of mutations in the 23S rRNA gene of *Helicobacter pylori* that confers resistance to clarithromycin treatment to the bacterium. **J Clin Microbiol**; v.39, n.2: p.691-5, 2001.
- 73– QASIM, A.; O'MORAIN, C.A. Review article: treatment of *Helicobacter pylori* infection and factors influencing eradication. **Aliment Pharmacol Ther**; v.16 (Suppl 1): p.24-30, 2002.
- 74– GRAHAM, D.Y. *et al.* Factor influencing the eradicating of *Helicobacter pylori* with triple therapy. **Gastroenterology**; v.102, n.2: p.493- 6, 1992.
- 75– GERRITS, M.M. *et al.* *Helicobacter pylori* and antimicrobial resistance: molecular mechanisms and clinical implications. **Lancet Infect Dis**; v.6, n.11: p.699-709, 2006.
- 76– GLUPCZYNSKI, Y.; BURETTE, A. Drug therapy for *Helicobacter pylori* infection: problems and pitfalls. **Am J Gastroenterol**; v.85, n.12: p.1545-51, 1990.
- 77– LIND, T. *et al.* The MACH2 study: role of omeprazole in eradication of *Helicobacter pylori* with 1-week triple therapies. **Gastroenterology**; v.116, n.2: p.248-53, 1999.

- 78– BRUCE, M.G. *et al.* Alaska sentinel surveillance for antimicrobial resistance in *Helicobacter pylori* isolates from Alaska native persons, 1999-2003. **Helicobacter**; v.11, n.6: p.581-8, 2006.
- 79– MAGALHÃES, P.P. *et al.* *Helicobacter pylori* primary resistance to metronidazole and clarithromycin in Brazil. **Antimicrob. Agents Chemother**; v.46, n.6: p.2021-3, 2002.
- 80– STORSKRUBB, T. *et al.* Antimicrobial susceptibility of *Helicobacter pylori* strains in a random adult Swedish population. **Helicobacter**; v.11, n.4: p.224-30, 2006.
- 81– GODOY, A.P. *et al.* Analysis of antimicrobial susceptibility and virulence factors in *Helicobacter pylori* clinical isolates. **BMC Gastroenterol**; v.3, n.8: p.20, 2003.
- 82– VERGARA, M. *et al.* Meta-analysis: comparative efficacy of different proton-pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. **Aliment Pharmacol Ther**; v.18, n.6: p.647-54, 2003.
- 83– HUANG, J.Q.; HUNT, R.H. Are one-week anti-*H. pylori* treatments more effective in patients with peptic ulcer disease (PUD) than in those with non-ulcer dyspepsia (NUD)? A meta-analysis. **Am J Gastroenterol**; v.93: p.120, 1998.
- 84– BROUTET, N. *et al.* Risk factors for failure of *Helicobacter pylori* therapy--results of an individual data analysis of 2751 patients. **Aliment Pharmacol Ther**; v.17, n.1: p.99-109, 2003.
- 85– HUANG, J.Q. *et al.* Do patients with non-ulcer dyspepsia respond differently to *Helicobacter pylori* eradication treatments from those with peptic ulcer disease? A systematic review. **World J Gastroenterol**; v.11, n.18: p.2726-32, 2005.
- 86– FURUTA, T. *et al.* Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. **Drug Metab Pharmacokinet**; v.20, n.3: p. 153-67, 2005.
- 87– PADOL, S. *et al.* The effect of CYP2C19 polymorphisms on *H. pylori* eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol**; v.101, n.7: p.1467-75, 2006.
- 88– Van ZANTEN, S.V.; THOMPSON, K. Should the presence of polymorphisms of CYP2C19 enzymes influence the choice of the proton pump inhibitor for treatment of *Helicobacter pylori* infection? **Am J Gastroenterol**; v.101, n.7: p.1476-8, 2006.

- 89– SUGIMOTO, M. *et al.* Influences of proinflammatory and anti-inflammatory cytokine polymorphisms on eradication rates of clarithromycin-sensitive strains of *Helicobacter pylori* by triple therapy. **Clin Pharmacol Ther**; v.80, n.1: p.41-50, 2006.
- 90– SUZUKI, T. *et al.* Smoking increases the treatment failure for *Helicobacter pylori* eradication. **Am J Med**; v.119, n.3: p.217-24, 2006.
- 91– SUZUKI, T. *et al.* Systematic review and meta-analysis: importance of CagA status for successful eradication of *Helicobacter pylori* infection. **Aliment Pharmacol Ther**; v.24, n.2: p.273-80, 2006.
- 92– Van Der HULST, R.W.M.; Van't HOFF, B.W.M. Treatment of *Helicobacter pylori* eradication failure. **Gastroenterol Int**; v.10: p.153-60, 1997.
- 93– LAMOULIATTE, H. *et al.* Multicentre Study Group. Second-line treatment for failure to eradicate *Helicobacter pylori*: a randomized trial comparing four treatment strategies. **Aliment Pharmacol Ther**; v.18, n.8: p.791-7, 2003.
- 94– MARZIO, L. *et al.* Role of the preliminary susceptibility testing for initial and after failed therapy of *Helicobacter pylori* infection with levofloxacin, amoxicillin, and esomeprazole. **Helicobacter**; v.11, n.4: p.237-42, 2006.
- 95– YAHAV, J. *et al.* Susceptibility-guided vs. empiric retreatment of *Helicobacter pylori* infection after treatment failure. **Dig Dis Sci**; v.51, n.12: p.2316-21, 2006.
- 96– PERRI, F. *et al.* Randomized study of different 'second-line' therapies for *Helicobacter pylori* infection after failure of the standard 'Maastricht triple therapy'. **Aliment Pharmacol Ther**; v.18, n.8: p.815-20, 2003.
- 97– EISIG, J.N. *et al.* A furazolidone-based quadruple therapy for *Helicobacter pylori* retreatment in patients with peptic ulcer disease. **Clinics**; v.60, n.6: p.485-8, 2005.
- 98– ALTAMIRANO, A.; BONDANI, A. Adverse reactions to furazolidone and other drugs. **Scand J Gastroenterol**; v.24(Suppl 169): p.70-80, 1989.
- 99– SAAD, R.J. *et al.* Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. **Am J Gastroenterol**; v.101, n.3: p.488-96, 2006.
- 100– GISBERT, J.P. *et al.* The H. pylori Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. **Am J Gastroenterol**; v.101, n.2: p.243-7, 2006.

- 101– NISTA, E.C. *et al.* Levofloxacin-based triple therapy vs. quadruple therapy in second-line *Helicobacter pylori* treatment: a randomized trial. **Aliment Pharmacol Ther**; v.18, n.6: p.627-33, 2003.
- 102– COELHO, L.G. *et al.* Application of isotope-elective non-dispersive infrared spectrometry for the evaluation of the ¹³C-urea breath test: comparison with three concordant methods. **Braz J Med Bio Res**; v.32, n.12: p.1493-7, 1999.
- 103– De BOER, W.A. *et al.* Proposal for use of a standard side effect scoring system in studies exploring *Helicobacter pylori* treatment regimens. **Eur J Gastroenterol Hepatol**; v.8, n.7: p.641-3, 1996.
- 104– GISBERT, J.P. *et al.* Long-term follow-up of ¹³C-urea breath test results after *Helicobacter pylori* eradication: frequency and significance of borderline delta ¹³CO₂ values. **Aliment Pharmacol Ther**; v.23, n.2: p.275-80, 2006.
- 105– CROOM, K.F.; GOA, K.L. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. **Drugs**; v.63, n.24: p.2769-802, 2003.
- 106– IACOPINI, F. *et al.* One-week once-daily triple therapy with esomeprazole, levofloxacin and azithromycin compared to a standard therapy for *Helicobacter pylori* eradication. **Dig Liver Dis**; v.37, n.8: p.571-6, 2005.
- 107– INABA, T. *et al.* Randomized open trial for comparison of proton pump inhibitors in triple therapy for *Helicobacter pylori* infection in relation to CYP2C19 genotype. **J Gastroenterol Hepatol**; v.17, n.7: p.748-53, 2002.
- 108– SHARARA, A.I. Rabeprazole: the role of proton pump inhibitors in *Helicobacter pylori* eradication. **Expert Rev Anti Infect Ther**; v.3, n.6: p.863-70, 2005.
- 109– KAWAI, T. *et al.* Comparison of efficacies of dual therapy and triple therapy using rabeprazole in second-line eradication of *Helicobacter pylori* in Japan. **Aliment Pharmacol Ther**; v.24(Suppl 4): p.16-22, 2006.
- 110– GISBERT, J.P.; MORENA, F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after *Helicobacter pylori* treatment failure. **Aliment Pharmacol Ther**; v.23, n.1: p.35-44, 2006.
- 111– CALVET, X. *et al.* Hp Study Group of the Asociación Española de Gastroenterología. Seven versus ten days of rabeprazole triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication: a multicenter randomized trial. **Am J Gastroenterol**; v.100, n.8: p.1696-701, 2005.
- 112– PERRI, F. *et al.* Relationship between the results of pre-treatment urea breath test and efficacy of eradication of *Helicobacter pylori* infection. **Ital J Gastroenterol Hepatol**; v.30, n.2: p.146-50, 1998.

- 113– CREMONINI, F. *et al.* Can ¹³C urea breath test predict resistance to therapy in *Helicobacter pylori* infection? **Hepatogastroenterol**; v.52, n.64: p.1119-21, 2005.
- 114– GISBERT, J.P.; PAJARES, J.M. ¹³C-urea breath test in the management of *Helicobacter pylori* infection. **Dig Liver Dis**; v.37, n.12: p.899-906, 2005.

ANEXO E APÊNDICES

ANEXO A – Parecer ético - 016/05 do COEP- UFMG

APÊNDICE A – Termo de consentimento

RETRATAMENTO DA INFECÇÃO POR *HELICOBACTER PYLORI*

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Está sendo solicitada sua participação em um estudo para comprovar a eficácia e segurança de um esquema terapêutico utilizado na erradicação da bactéria *Helicobacter pylori*, cujo tratamento convencional utilizado não conseguiu eliminar a bactéria de seu estômago. Hoje em dia, está reconhecido o importante papel do *Helicobacter pylori* como agente causal das úlceras e outras doenças no estômago e duodeno, sendo sua erradicação de fundamental importância para que as doenças e suas complicações não voltem a acontecer.

Se você concordar em participar do estudo, serão feitos os exames habituais para o diagnóstico e acompanhamento de seu problema clínico, que são o teste respiratório com uréia marcada com carbono-13, em que, após ingerir uma solução de uréia com suco de laranja, você soprará o ar de seu pulmão em um balão para que seja examinado. Tal teste não tem qualquer risco para você e diz com muita segurança se você ainda está com a bactéria em seu estômago. Na dependência de seus sintomas e da localização de sua úlcera, poderá também ser necessária a realização de nova endoscopia digestiva. A endoscopia será feita por profissionais treinados, sendo com uma fonte de luz elétrica e com um dispositivo ótico que permitem a observação direta do esôfago, estômago e duodeno. Durante a endoscopia, você poderá sentir algum desconforto, como ânsias de vômito. Complicações são extremamente raras. Você deve estar em jejum antes da endoscopia, ou seja, você não deve ter comido, bebido ou fumado. Adicionalmente, será investigado se o seu estômago está infectado pela bactéria *Helicobacter pylori*. Isso será feito através de um teste chamado “teste rápido de urease”. E da pesquisa histológica. Para tais testes, serão retiradas amostras de

tecido de partes do seu estômago durante a endoscopia. Esta amostragem geralmente não causa dor ou complicações.

Ao participar do estudo, você será incluído, ao acaso, em um dos dois grupos de tratamento. Um deles tem a associação de dois antimicrobianos (levofloxacina e furazolidona) associados a uma droga que diminui a acidez do estômago. O outro grupo de tratamento inclui o uso de quatro medicamentos: subcitrato de bismuto coloidal, doxiciclina, furazolidona e um medicamento que diminui a acidez gástrica. O tratamento terá a duração de 10 dias. Todas as medicações do estudo são comercializadas nas farmácias e drogarias. Alguns efeitos relacionados às drogas em estudo poderão ocorrer, especialmente aqueles relacionados a náuseas, vômitos e tonteados. Você será examinado antes do tratamento, imediatamente após o final do tratamento e novamente dois meses após o término da medicação, além de, a qualquer momento, em caso de emergências ou alguma complicação. Você não terá qualquer despesa com os exames ou consultas. As medicações também serão fornecidas gratuitamente. Para confirmar o sucesso ou não do tratamento, será feito novo teste respiratório ou nova endoscopia digestiva dois meses após o término da medicação.

A sua participação neste estudo é voluntária. Você terá o direito de solicitar informações ao médico a qualquer momento durante o estudo para ficar bem informado. Se a qualquer momento você desistir de continuar no estudo, você continuará sendo tratado no Ambulatório de Esôfago, Estômago e Duodeno do Instituto Alfa de Gastroenterologia no Hospital das Clínicas da mesma forma que outros pacientes, não sofrendo qualquer represália, apenas deixará de receber as medicações em estudo. Você tem a garantia de que seus dados individuais serão mantidos confidenciais e de que não será identificado quando os resultados deste estudo forem apresentados em congressos médicos ou publicados em revistas científicas.

Este estudo pretende avaliar 60 pacientes portadores de infecção por *Helicobacter pylori*, já submetidos sem sucesso a tratamentos anteriores para erradicar o *Helicobacter pylori*, já tendo sido analisado e aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da UFMG - CEP (Resolução 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde).

Avalie estas informações, faça ao médico as perguntas que desejar e, após ter certeza de haver entendido o que lhe foi explicado, dê seu consentimento, se estiver de acordo, assinando no final deste formulário.

Eu,

_____, declaro que li este consentimento e entendi o que me foi explicado e que concordo voluntariamente em participar do estudo.

Belo Horizonte, _____ de _____ 200__

Assinatura do paciente

Assinatura médico responsável

APÊNDICE B – Orientações durante o tratamento

- Não usar medicação por conta própria, principalmente *spray* nasal, descongestionante e remédios para tosse.
- Evite consumir:
 - bebida alcoólica,
 - queijos, EXCETO requeijão e cremes de leite
 - salame, salsicha e alimentos defumados
 - feijão
 - soja
 - fava
 - peixe
 - carne de fígado
 - chucrute
 - camarão
 - sopas
 - conservas
- Evitar em grandes quantidades:
 - abacates, cafés, chocolates, nozes, framboesa e espinafre

APÊNDICE C – Ficha clínica

Projeto de Pesquisa: Comparação de dois regimes terapêuticos no retratamento da infecção por *H. pylori*: ensaio clínico aberto, prospectivo e aleatorizado

INCLUSÃO - __/__/____

PACIENTE Nº: __

NOME: _____

ENDEREÇO: _____ FONE: _____

REGISTRO/HC: _____

SEXO: M F

ESTADO CIVIL: S C Dv Viúvo

DATA NASCIMENTO: __/__/____

IDADE: _____anos

PROFISSÃO: _____TABAGISMO: Não Sim

ETILISMO: Não Sim

DIAGNÓSTICO: Úlcera péptica Dispepsia funcional DATA

DA EDA DIAGNÓSTICA: __/__/____

DIAGNÓSTICO DE *H. pylori*

PRIMEIRO REGIME ANTI-*H. pylori*

Teste da urease: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo Data: ____/____/____
T. respiratório C13: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo Data: ____/____/____
Nível do TR: ____

DATA: __/__/____	
Medicamentos	Dose(mg)

DATA DO TR CONTROLE: __/__/__ NÍVEL DO TR CONTROLE: ___

GRUPO DE RETRATAMENTO: Grupo I Grupo II DATA DE DISTRIBUIÇÃO DA MEDICAÇÃO: __/__/__

DATA DA VISITA I (AO TÉRMINO DO RETRATAMENTO): __/__/__

USO DA MEDICAÇÃO	EFEITOS ADVERSOS: <input type="checkbox"/> presente <input type="checkbox"/> ausente				
Integral: 10 dias	Se presente, quais:	ausente	leve	moderado	intenso
Parcial: __ dias	Gosto amargo				
Ingeriu mais de 80%: <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	Náusea				
	Tonteira				
	Dor abdominal				
	Diarréia				
	Vômito				
	Rash				
	Outros				

Avaliação do efeito adverso: 0- ausente: **não observou o sintoma**
 1-leve: **observou o sintoma, mas não interferiu nas atividades diárias**
 2-moderado: **o sintoma interferiu ocasionalmente nas atividades diárias**
 3-intenso: **o sintoma interferiu continuamente nas atividades diárias, sem interromper o tratamento**

DATA DA VISITA II (CONTROLE DE ERRADICAÇÃO DE *H. pylori*): __/__/__

TR PÓS-RETRATAMENTO: __/__/__ NÍVEL TR: __/__/__ ERRADICAÇÃO: Não Sim

EXCLUSÃO DO ESTUDO

Data: ____/____/____

MOTIVO:



Médico responsável